

# BULLETIN

de la

Société des Sciences Médicales  
du Grand-Duché de Luxembourg

2

---

2017



# Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Publié sous la direction du Conseil d'Administration  
de la Société des Sciences Médicales, Section des Sciences Médicales  
de l'Institut Grand-Ducal

[www.ssm.lu](http://www.ssm.lu)

## **Conseil d'Administration de la Société des Sciences Médicales:**

Président: Prof. M. Dicato FRCP (Edin.)  
Vice-président: Prof. R. Wennig  
Secrétaire général: Dr M. Keipes  
Trésorier: Dr L. Meyers  
Membres: Dr G. Berchem; Jacqueline Genoux-Hames;  
Prof. D. Droste;  
Prof. H. Metz FRCP (Edin.); Prof. Cl. Muller;  
Prof. Ch. Pull; Dr S. Losch;  
Dr M. Rosch; Dr P. Burg; Dr C. Federspiel;  
Dr A. Sax

## **Bulletin de la Société des Sciences Médicales:**

Administration: Dr M. Keipes, secrétaire général  
Dr P. Burg, assistant au secrétaire  
Clinique Ste-Thérèse  
36, rue Zithe, L-2763 Luxembourg  
TéL: ++352 2888 6363  
Fax: ++352 2888 4949  
GSM: ++352 691 199 733  
E-mail: mkeipes@hotmail.com  
Compte en banque:  
BIL LU14 0024 1014 1150 0000  
CCPL LU51 1111 0004 4860 0000

Rédaction: Dr G. Berchem, CHL  
4, rue Barblé, L-1210 Luxembourg  
E-mail: berchem.guy@chl.lu  
Dr A. Sax  
24, av. Victor Hugo, L-1750 Luxembourg  
E-mail: anik.sax@gmail.com

Copyright 2017 by Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg

Impression: Moulin



# Sommaire

- Prise en charge d'un mélanome uvéal avec récurrence de métastase hépatique  
*Hannesse C. et al.* 7
- Behandelbare und vermeidbare Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall  
*Dirk W. Droste et al.* 13
- Recommendations for the management of dyslipidemias after acute coronary syndrome in high risk patients.  
*Keipes M. et al.* 23
- Médecine humanitaire et conditions d'engagement des médecins luxembourgeois  
*Weber S. e t al.* 41
- Le Psychotraumatisme chez l'adulte:  
de la neurobiologie à la prise en charge thérapeutique  
*Le Saint L.* 65
- Bilateral thalamic developmental venous anomaly  
*Gunness V.R.N. et al.* 91
- Information for Authors 99
- Demande d'adhésion 101



# **Prise en charge d'un mélanome uvéal avec récurrence de métastase hépatique**

## **Management of uveal melanoma with recurrent hepatic metastasis**

Hannesse C<sup>1</sup>, Paulus P<sup>2</sup>, Lens V<sup>3</sup>, Berchem G<sup>1</sup>

1. Département d'Héματο-oncologie, Centre Hospitalier du Luxembourg
2. Département d'Imagerie Médicale, Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier du Luxembourg
3. Département d'Imagerie Médicale, Service de Radiologie, Centre Hospitalier du Luxembourg

Correspondance :

Guy Berchem M.D., PhD, Département d'Héματο-oncologie, Centre Hospitalier du Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg, LUXEMBOURG  
berchem.guy@chl.lu

### **Abstract:**

Uveal melanoma is a malignant neoplasia arising from melanocytes lying in the uveal tract<sup>1</sup>. It is the most common primary ocular malignancy in adult patients and is accountable for 0,1% of all cancer deaths<sup>2</sup>. Late metastases are not uncommon and can occur years after the initial diagnosis. Herein we present the case of a male adult with hepatic metastases appearing 7 years after the initial diagnosis. After a multidisciplinary discussion, he was successfully treated by immunotherapy and intra-arterial radionuclide therapy using Yttrium-90 SIR-Spheres. Six months later, the oncologic follow-up shows no relapse.

### **Mots-clés:**

Mélanome uvéal, métastase hépatique, immunothérapie, Nivolumab, Yttrium-90, SIR-Spheres®, Radio-embolisation interne sélective

## Cas clinique:

En juillet 2016, un patient de 61 ans, se présente au service de radiologie pour une imagerie de suivi oncologique. L'IRM hépatique réalisée à blanc détecte deux signaux hyperintenses en pondération 3D LAVA : l'un dans le segment IV, l'autre à la jonction des segments V et VI. Le contrôle à 3 mois montre une majoration de la taille de la première lésion tandis que la seconde reste stable. Leurs caractéristiques radiologiques sont compatibles avec celles d'une métastase de mélanome. Un PET-scan est alors prescrit : il montre une hétérogénéité de fixation avec des lésions infracentimétriques au niveau du segment VI. Par ailleurs, le patient ne présente aucune plainte et est en bon état général.

Dans les antécédents, nous retrouvons un mélanome uvéal droit découvert en mai 2009 et traité par curiethérapie. En 2015, une segmentectomie du segment V avait été réalisée en marge saine pour une métastase hépatique tardive de 16 mm. Une surcharge pondérale rendant la surveillance hépatique par échographie difficile, une surveillance par IRM et CT-scan en alternance tous les 6 mois avait été instaurée.

La prise en charge est discutée lors d'un Tumor Board. Le caractère diffus des lésions exclut l'option chirurgicale. Suite à la concertation multidisciplinaire, l'option thérapeutique associant la bithérapie Nivolumab 1 mg/kg + Ipilimumab 3mg/kg toutes les 3 semaines à raison de 4 cures et des SIR-Spheres chargées en Yttrium-90 est alors prise. La thérapie ciblée est exclue car il n'y a pas de mutation de C-kit, BRAF ou N-Ras.

En ce qui concerne le traitement par SIR-Spheres, une évaluation de la fonction hépatique par scintigraphie révèle une altération modérée et un PET-scan au 18 FDG ne détecte pas de lésion hypermétabolique. Dans le décours du bilan pré-thérapeutique, une nouvelle lésion du segment IV hyperintense en séquence IRM 3D LAVA à blanc est visualisée.

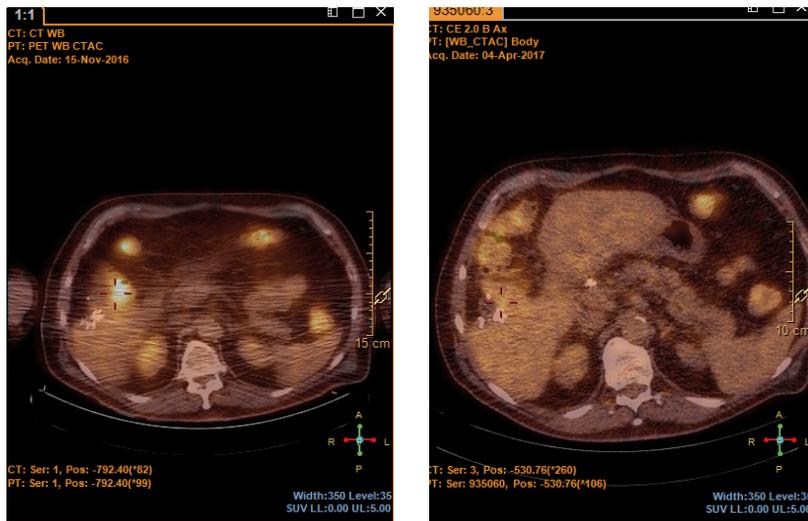
Le volume total des métastases est évalué à 10 ml pour des lobes hépatiques droit et gauche le volume est de 1375ml et 443ml respectivement. La dose de rayonnement totale à administrer par Yttrium-90 est estimée à 1,04 GBq, avec la répartition suivante: 700MBq pour l'artère hépatique droite et 340 MBq en supra-sélectif pour le segment IV. Dans le décours de la procédure, le patient s'est plaint de douleurs abdominales mais le CT-scan réalisé n'avait rien mis en évidence.

Lors de la consultation de contrôle 20 jours plus tard, la biologie sanguine met en évidence une augmentation des transaminases et des gamma-GT. La protéine S100 reste dans les normes et est accompagnée d'une diminution des LDH, passant de 450 à 222 en moins d'un mois. Exception faite de douleurs persistantes

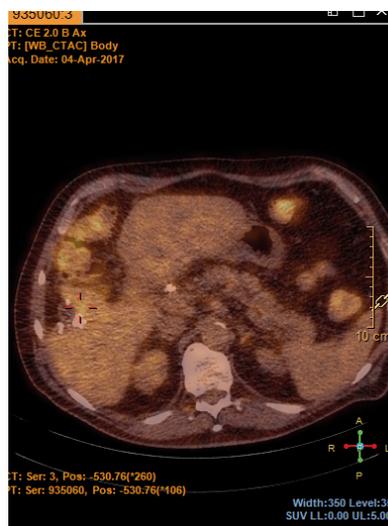
localisées dans l'hypochondre droit, le patient est asymptomatique. En l'absence d'effet secondaire relatif à l'immunothérapie, le Nivolumamb est poursuivi seul suivant le schéma thérapeutique classique (3 mg/kg toutes les 2 semaines).

Les examens réalisés 6 mois plus tard sont rassurants et prouvent la mise en rémission du patient : le taux de LDH est à 180 U/L tandis que l'IRM hépatique et crânienne, le PET-scan et la scintigraphie osseuse ne mettent rien de particulier en évidence.

### Avant et après 90 - Yttrium - microsphères



### Après SIR Sphères



## **Le Mélanome uvéal:**

Par le passé le seul traitement était l'énucléation, remplacée aujourd'hui par la curiethérapie avec une survie globale à 5 ans équivalente. Même en traitant le site primaire, les métastases tardives ne sont pas rares et restent une cause de mortalité jusqu'à 20 ans après le diagnostic initial. <sup>3</sup>

Le mélanome uvéal a un tropisme hématogène, chez 50% des patients les premières métastases sont hépatiques. <sup>2</sup> Elles sont particulièrement résistantes à la chimiothérapie <sup>1-4</sup> et sans traitement l'espérance de vie est de 6 mois. <sup>2</sup> Une chirurgie en marge saine peut prolonger la survie avec une médiane de 27 mois. <sup>4</sup> Par ailleurs, un patient avec des LDH élevées a une espérance de vie comparable à celle d'un mélanome métastatique. <sup>1</sup>

Dans l'environnement hépatique, sous l'exposition à l'INF- $\gamma$ , les cellules métastatiques surexpriment PDL-1 qui se lie au récepteur PD1 du lymphocyte T et la transduction du signal induit son anergie. <sup>2</sup> Des thérapies ciblant ce mécanisme ont été développées par exemple, le Nivolumab, un anticorps monoclonal inhibant les checkpoints immunitaires, il active et fait proliférer les lymphocytes T en inhibant PD-1. <sup>3</sup> Le résultat est une cytolyse accrue des cellules tumorales avec une activité remarquable dans le mélanome métastatique chez environ 35% des patients. En ce qui concerne son efficacité dans le mélanome uvéal métastatique les données sont limitées à des études de phase I. <sup>2</sup> En attendant, différents cas cliniques montrent une réponse intéressante à l'immunothérapie. <sup>5</sup>

L'Ipilimumab, un autre anticorps monoclonal, aussi inhibiteur des checkpoints immunitaires active également les lymphocytes T. Il améliore la survie dans le mélanome métastatique mais, mis à part quelques études de phase II, il n'existe pas de données prouvant son efficacité dans le mélanome uvéal métastatique. <sup>2</sup>

Une observation intéressante dans les études sur l'immunothérapie est que les patients qui arrêtent la médication pour cause d'effets secondaires auto-immuns semblent quand même profiter de la thérapie. <sup>6</sup>

Pour les métastases hépatiques, la radio-embolisation via des microsphères en résine chargées en Yttrium-90 permet d'irradier de manière sélective les tumeurs hépatiques<sup>10</sup>. En effet, l'apport sanguin provient majoritairement de l'artère hépatique au contraire du parenchyme sain alimenté par la veine porte. <sup>4-7</sup> La radio-embolisation permet une rémission partielle ou une stabilisation chez 77% des patients après 3 mois avec une survie de temps médiane de 7 mois. <sup>7-8</sup> Une alternative à la radio-embolisation peut être la perfusion hépatique percutanée avec également de bons résultats selon Abbott. <sup>4</sup>

Dans tous les cas, un traitement systémique doit être administré en parallèle pour diminuer le risque d'autres métastases. <sup>7</sup>

## **Conclusion:**

En raison du risque accru de métastases tardives asymptomatiques, une surveillance au long cours par imagerie des patients avec antécédent de mélanome uvéal est importante. Les organes à surveiller en priorité sont le foie, les poumons et les os.

Même en cas de récurrence, la prise en charge par une équipe multidisciplinaire reste essentielle pour le patient. Elle permet d'adapter le plus efficacement possible le traitement avec la proposition de solutions ou de combinaisons innovantes tel que l'immunothérapie associée à la radio-embolisation. Cette prise en charge multidisciplinaire est cruciale dans la mesure où aucune recommandation de bonne pratique n'existe malgré une efficacité évidente sur la maladie limitée au foie et des complications modérées.

## **Références:**

- 1) Kasper DL. Harrison's principles of internal medicine. 19th edition / editors, Dennis L. Kasper, MD, William Ellery Channing, Professor of Medicine, Professor of Microbiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts and five others . ed. New York: McGraw Hill Education; 2015.
- 2) Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM. Uveal melanoma as a target for immunotherapy. *Ann Transl Med* 2016;4:172.
- 3) Breazzano MP, Milam RW, Jr., Batson SA, Johnson DB, Daniels AB. Immunotherapy for Uveal Melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2017;57:29-39.
- 4) Abbott AM, Doepker MP, Kim Y, et al. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol* 2017.
- 5) Chan PY, Hall P, Hay G, Cohen VML, Szlosarek PW. A major responder to ipilimumab and nivolumab in metastatic uveal melanoma with concomitant autoimmunity. *Pigment Cell Melanoma Res* 2017.
- 6) Schadendorf D, Wolchok JD, Hodi FS, et al. Efficacy and Safety Outcomes in Patients With Advanced Melanoma Who Discontinued Treatment With Nivolumab and Ipilimumab Because of Adverse Events: A Pooled Analysis of Randomized Phase II and III Trials. *J Clin Oncol* 2017;JCO2017732289.
- 7) Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2013;36:158-65.
- 8) Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, et al. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Am J Clin Oncol* 2016;39:189-95.
- 9) Weis E, Salopek TG, McKinnon JG, et al. Management of uveal melanoma: a consensus-based provincial clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2016;23:e57-64.
- 10) Zhongzhi J, Guomin J et al. A Systematic review of Yttrium 90 radio embolization for unresectable liver metastases of melanoma. *Eur J Radiol.* 2017 Jul; 92: 111-115.

# **Behandelbare und vermeidbare Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall**

## **Treatable and avoidable risk-factors for ischemic stroke**

Dirk W. Droste<sup>1</sup> und Marc Keipes<sup>2</sup>

1. Département de Neurologie, Centre Hospitalier du Luxembourg, 4 rue Barblé, L-1210 Luxembourg
2. ZithaGesondheetsZentrum, 36 rue Sainte Zithe, L-2763 Luxembourg

Correspondance :

Dirk W. Droste M.D., PhD, Département de Neurologie  
Centre Hospitalier du Luxembourg  
4 rue Barblé  
L-1210 Luxembourg, LUXEMBOURG  
droste.dirk@chl.lu

### **Abstract:**

Ischemic stroke is not an inevitable fate. 90% of all strokes are considered to be due to treatable or avoidable risk factors. Therefore the patient himself can do a lot to reduce his individual stroke risk. This includes the regular intake of the prescribed drugs, a Mediterranean diet with olive oil, nuts, legumes, and fish/seafood, regular physical activity, normal weight and the avoidance of drugs like tobacco, alcohol, cocaine and amphetamines.

On the other hand in case of a stroke, the responsibility is not always on the patient's side: There is no remedy against age, the main stroke risk factor; drug abuse can rather be a disease than a bad habit; there is a strong genetic impact on arterial hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia; and one may simply have "bad luck" even though everything is done to live healthy.

### **Key words:**

Ischemic stroke, risk factors, atrial fibrillation, antiaggregation, arterial hypertension, diabetes mellitus, cholesterol, nutrition

Es gibt 2 Arten von Evidenz, dass ein Risikofaktor für den Schlaganfall verantwortlich ist. Zum einen weiß man aus epidemiologischen Studien, dass es beim Vorliegen eines Risikofaktors gehäuft zu Schlaganfällen kommt. Dies heißt aber nicht unbedingt, dass dieser Risikofaktor auch direkt verantwortlich ist oder dass sein Ausschalten zu einer Reduzierung des Schlaganfallrisikos führt. Die höhere Art der Evidenz kommt aus Studien, in denen bei einem Teil der Patienten versucht wurde, einen bestimmten Risikofaktor zu behandeln (im Idealfall wissen weder Patient noch Arzt, in welcher Gruppe der Patient ist: „doppelblind“) und dies auch in der Behandlungsgruppe zu einer Schlaganfallreduktion führte, nicht jedoch in der Kontrollgruppe (doppelblinde, prospektive randomisierte Studien). Letzteres simuliert auch eher das Verhalten eines Patienten, der sein Schlaganfallrisiko vermindern will. Es ist schwierig, prozentuale Reduzierungen des Schlaganfallrisikos zu vergleichen, da es durch eine effektive Vorbehandlung für neuere Substanzen immer schwieriger wird, einen Effekt zu zeigen, und da es sich in den verschiedenen Studien um unterschiedliche Patientenpopulationen handelte.

### **Evidenz aus epidemiologischen Studien:**

In der Interstroke-Studie von 2016 wurden neben dem Alter die folgenden Risikofaktoren für den ischämischen Schlaganfall identifiziert: Bluthochdruck, Rauchen, Übergewicht, schlechte Ernährung, mangelnde körperliche Betätigung, Zuckerkrankheit, starker Alkoholkonsum, psychosoziale Faktoren, Herzkrankheiten und ein ungünstiges Verhältnis von LDL und HDL-Cholesterin (O'Donnell et al. 761-75). Beim Zigarettenrauchen bestand ein Zusammenhang mit der Menge: Das Rauchen von 11-20 Zigaretten verdreifachte fast das Schlaganfallrisiko. Bei jüngeren Patienten unter 50 Jahre sind Gehirnblutungen, venöse Thrombosen im Kopf, migräne-assoziierte Infarkte, Gefäßentzündungen und Schlaganfälle durch Kokain und Amphetamine häufiger (Nakagawa and Hoffmann e12). Auch wenn es keine positiven Interventionsstudien gibt, ist es zu empfehlen, sich ausreichend körperlich zu bewegen (und hier ist es wichtig, etwas zu machen, was Freude bereitet am besten in Gesellschaft, damit man auch dabei bleibt), ein normales Gewicht anzustreben, nicht zu viel Alkohol zu trinken, nicht zu rauchen und keine Drogen wie Amphetamine und Kokain zu nehmen.

### **Evidenz aus prospektiven randomisierten Studien:**

#### **1. Antiaggregation mit Aspirin oder Clopidogrel**

Die Behandlung mit Aspirin (oder Clopidogrel) zur Verminderung der Bildung von Blutgerinnseln gehört zum Standard nach einem ischämischen Schlaganfall. Der Effekt ist am größten kurz nach einem Schlaganfall, wenn

die arteriosklerotische Plaque noch instabil ist und sich neue Blutgerinnsel bilden können (Rothwell et al. 365-75; Nakagawa and Hoffmann e12). Eine chinesische Studie konnte zeigen, dass sogar die Kombination von Aspirin und Clopidogrel in der Akutphase sinnvoll sein könnte (Wang et al. 11-19). Ob dies auch für Europäer zutrifft, wird zurzeit untersucht.

## **2. Antikoagulation mit einem neuen oralen Antikoagulant bei Vorhofflimmern**

Vorhofflimmern ist mit einem sehr hohen Schlaganfallrisiko verbunden, da sich hierbei im Herzen Blutgerinnsel bilden können, die mit dem Blut ins Gehirn geschwemmt werden. Etwa ein Viertel der Schlaganfälle ist hierauf zurückzuführen. Die Blutverdünnung mit einer der vier in Luxemburg zugelassenen Substanzen stellt die effektivste langfristige Methode zur Schlaganfallvermeidung dar, die wir kennen (Kirchhof et al. 1609-78). Bei der Einnahme dieser Substanzen ist auf mögliche Interaktionen mit anderen Medikamenten zu achten, insbesondere Antimykotika (Konazole). Bei der Extraktion von 1-3 Zähnen muss das Medikament nicht zwingend abgesetzt werden (Kirchhof et al. 1609-78).

## **3. Behandlung des Bluthochdrucks**

Zahlreiche Studien konnten eine Reduzierung des Schlaganfallrisikos durch eine antihypertensive Therapie belegen. Der Zielblutdruck sollte unter 140/90mmHg liegen. Für Langzeitblutdruckmessungen gelten niedrigere Normwerte. Patienten mit lakunärem Schlaganfall (d.h. durch Verstopfung einer kleinen Arterie im Kopf) profitieren sogar von noch niedrigeren Blutdruckwerten (<130mmHg systolisch) (Benavente et al. 507-15). Nur wenige vorwiegend ältere Patienten mit fortgeschrittener Arteriosklerose vertragen subjektiv diese Werte nicht und systolische Werte zwischen 140 und 150 mmHg können akzeptiert werden (Droste et al.). Darüber hinaus sollte bei fortgeschrittener Arteriosklerose der diastolische Blutdruck nicht zu stark gesenkt werden, da dies die Durchblutung des Herzens in Mitleidenschaft ziehen kann (Bohm et al. 2226-37).

## **4. Behandlung der Zuckerkrankheit**

Hier ist die Datenlage weniger eindeutig. Es gibt lediglich Studien, in denen durch eine medikamentöse Therapie ein kombinierter Endpunkt, der den Schlaganfall miterfasste, reduziert wurde (Thrasher S4-S16). Zu diesen Medikamenten zählen Acarbose (Hanefeld et al. 10-16), Semaglutid (Marso et al. 1834-44), Canaglifozin (Neal et al.) und Pioglitazon (Viscoli, Kernan, and Young 704). Diese Medikamente sollten am Besten in Zusammenarbeit mit einem Diabetologen unter Abwägung der möglichen Nebenwirkungen (Acarbose: gastrointestinale Nebenwirkungen, Semaglutid: Blutungen in

den Glaskörper des Auges und Blindheit, Canaglifozin: Amputationen und genitale Infektionen, Empaglifozin: genitale Infektionen) eingesetzt werden. Am harmlosesten ist Acarbose, die falls sie gut vertragen wird, Blutzuckerspitzen unterdrückt und nicht zu Unterzuckerungen führt. Für Metformin konnte keine Reduktion des Schlaganfallrisikos gezeigt werden (Boussageon et al. e1001204).

## **5. Blutfette und Cholesterin**

Der einzige behandelbare Gefäßrisikofaktor hierunter, für den eine gleichzeitige Schlaganfallreduktion gezeigt werden konnte, ist das LDL-Cholesterin (Silverman et al. 1289-97). Alle Versuche, die Triglyzeride zu senken oder das HDL-Cholesterin zu erhöhen, waren diesbezüglich erfolglos (Nordestgaard 547-63; Handelsman and Shapiro 100-12; Miller, Langenberg, and Havas 192-95). Hohe Triglyzeride und niedriges HDL-Cholesterin sind aber ein Hinweis auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, wahrscheinlich zum Teil dadurch bedingt, dass sie mit kleineren und gefährlicheren LDL-Partikeln vergesellschaftet sind (Miller, Langenberg, and Havas 192-95). Das Lipoprotein(a) ist ebenfalls ein Indikator für ein erhöhtes Schlaganfallrisiko (Nordestgaard et al. 2844-53). Es ist lediglich durch die neuen PCSK9-Inhibitoren effektiv zu senken, die jedoch auch erheblich das LDL-Cholesterin senken (Watts et al. 338-51). Somit ist es durchaus sinnvoll, HDL, Triglyzeride und Lipoprotein(a) mitzubestimmen, da sie Hinweise auf das Arteriosklerose- und Schlaganfallrisiko liefern. Da das Lipoprotein(a) genetisch bedingt etwa konstant bleibt, reicht die einmalige Bestimmung im Leben aus. Somit ist auch das einzige Ziel in den aktuellen Empfehlungen die LDL-Senkung (Catapano et al. 2999-3058; Jellinger et al. 479-97). Der Zielwert für Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder erheblichen Plaques in den Halsschlagadern liegt bei <70mg/dl (Catapano et al. 2999-3058; Jellinger et al. 479-97). Kürzlich wurden Werte unter 55mg/dl für Hochrisikopatienten empfohlen (weitere arteriosklerotisch bedingte Ereignisse bei Werten unter 70mg/dl, Schlaganfall und Diabetes, Schlaganfall und schwere Nierenerkrankung, heterozygote familiäre Hypercholesterinämie, Schlaganfall unter 55 Jahren bei Männern oder unter 65 Jahren bei Frauen) (Jellinger et al. 479-97). Lediglich 3 Lipidsenker führten auch zu einer Senkung des Schlaganfallrisikos: Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer (Cannon et al. 2387-97; Sabatine et al. 1713-22; Squizzato et al.; Silverman et al. 1289-97). Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren haben kaum Nebenwirkungen. Bei Statinen werden häufig muskuloskeletale Schmerzen angegeben. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass solche Schmerzen signifikant häufiger nur bei Patienten mit Vitamin-D-Mangel auftraten (Morioka et al. 77-82). Auch gibt es mehrere Berichte darüber, dass nach Ausgleich eines Vitamin-D-Mangels ein zuvor nicht vertragenes Statin toleriert wurde (Pereda and Nishishinya 331-35).

Der breite Einsatz von Vitamin D bleibt zwar weiterhin umstritten (Pludowski et al.), zur besseren Tolerierung einer notwendigen Statintherapie scheint er jedoch hilfreich zu sein. Eine Verdoppelung der Statindosis führt lediglich zu einer weiteren LDL-Reduktion von etwa 5% (Jones et al. 152-60). Außer wenn durch eine gutvertragene Statintherapie allein schon die Zielwerte für das LDL-Cholesterin erreicht werden, sollte man mit Ezetimib kombinieren, da dieses kaum Nebenwirkungen hat (Spence and Dresser), allerdings erheblich teurer ist als ein Statin generikum. Eine Dosis von 5mg Ezetimib täglich ist fast genauso wirksam wie eine von 10, kostet aber nur die Hälfte (Baruch et al. 1568-71; Baruch et al. 637-41; Ballantyne et al. 2409-15). Somit ist z.B. eine Therapie mit einer halben Tablette des Kombinationspräparates aus Atorvastatin und 10mg Ezetimib eine kostengünstige und effektive Therapie einer Hypercholesterinämie und häufig können hiermit schon die Zielwerte erreicht werden. Die stärkste Reduktion des LDL-Cholesterins kann mit 20 (-40) mg Rosuvastatin plus 10mg Ezetimib pro Tag erreicht werden (Jones et al. 152-60; Ballantyne et al. 2409-15). PCSK9-Hemmer sind monoklonale Antikörper, die subkutan injiziert werden (Squizzato et al.). Aufgrund der hohen Kosten von mehreren Tausend Euro pro Jahr sollten sie nur bei Hochrisikopatienten (die es noch zu definieren gilt) eingesetzt werden. Derzeit werden sie in Luxemburg (noch) nicht erstattet.

## **6. Mediterrane Ernährung**

Neben der regelmäßigen Einnahme der verschriebenen Tabletten kann man als Patient am meisten durch eine mediterrane Ernährung erreichen. Hierzu gibt es eine große spanische Studie, in der 3 Patientengruppen randomisiert und nachverfolgt wurden: eine Gruppe mit fettarmer Diät, eine Gruppe mit mediterraner Diät und Olivenöl (extra vergine) und eine Gruppe mit mediterraner Diät und Nüssen (ein Gemisch aus Walnüssen, Haselnüssen und Mandeln). In den beiden mediterranen Diätgruppen kam es zu einer Senkung des Schlaganfallrisikos vergleichbar mit einer hochdosierten Statintherapie (Estruch et al. 1279-90). Wenn man sich genauer anschaut, was in den Gruppen wirklich unterschiedlich war, so reduzierte sich dies auf 4 Lebensmittel: Olivenöl, Nüsse, Hülsenfrüchte (Erbsen, Linsen, Kichererbsen etc.) und Fisch/Meeresfrüchte.

## **Zusammenfassung und Ausblick:**

Ein Schlaganfall ist kein unausweichliches Schicksal. Es wird geschätzt, dass 90% der Schlaganfälle durch behandelbare oder vermeidbare Risikofaktoren verursacht werden (O'Donnell et al. 761-75). Als Patient kann man selber viel tun, um das Risiko zu senken. Hierzu gehören neben der regelmäßigen Einnahme der verschriebenen Tabletten, eine mediterrane Ernährung (mit Olivenöl, Nüssen,

Hülsenfrüchten und Fisch/Meeresfrüchte), regelmäßige körperliche Aktivität, das Vermeiden von Übergewicht und kein Drogenmissbrauch (Tabak, Alkohol, Kokain, Amphetamine).

Andererseits sollte dies aber auch nicht dazu führen, im Fall eines Schlaganfalls die „Schuld“ bei sich selbst zu suchen: gegen den Hauptrisikofaktor des Schlaganfalls, das Alter, kann man leider nichts machen; Drogenmissbrauch kann auch eine Krankheit sein und nicht nur eine schlechte Angewohnheit, die man selber beenden kann; Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Hypercholesterinämie haben auch einen genetischen Hintergrund; und man kann auch einfach „Pech“ haben, obwohl man alles daran setzt, sich gesund zu verhalten.

## References:

Ballantyne, C. M., et al. «Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial.» *Circulation* 107.19 (2003): 2409-15.

Baruch, L., et al. «Effect on serum lipid levels of switching dose of ezetimibe from 10 to 5 mg.» *Am.J.Cardiol.* 103.11 (2009): 1568-71.

Baruch, L., et al. «Ezetimibe 5 and 10 mg for lowering LDL-C: potential billion-dollar savings with improved tolerability.» *Am.J.Manag.Care* 14.10 (2008): 637-41.

Benavente, O. R., et al. «Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial.» *Lancet* 382.9891 (2013): 507-15.

Bohm, M., et al. «Achieved blood pressure and cardiovascular outcomes in high-risk patients: results from ONTARGET and TRANSCEND trials.» *Lancet* 389.10085 (2017): 2226-37.

Boussageon, R., et al. «Reappraisal of metformin efficacy in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised controlled trials.» *PLoS.Med.* 9.4 (2012): e1001204.

Cannon, C. P., et al. «Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.» *New England Journal of Medicine* 372.25 (2015): 2387-97.

Catapano, A. L., et al. «2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.» *Eur.Heart J.* 37.39 (2016): 2999-3058.

Droste, D. W., et al. *Prise en charge de l'hypertension artérielle. Conseil Scientifique Luxembourg.* 2016.

Estruch, R., et al. «Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet.» *New England Journal of Medicine* 368.14 (2013): 1279-90.

Handelsman, Y. and M. D. Shapiro. «TRIGLYCERIDES, ATHEROSCLEROSIS, AND CARDIOVASCULAR OUTCOME STUDIES: FOCUS ON OMEGA-3 FATTY ACIDS.» *Endocr.Pract.* 23.1 (2017): 100-12.

Hanefeld, M., et al. «Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies.» *Eur.Heart J.* 25.1 (2004): 10-16.

Jellinger, P. S., et al. «American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease.» *Endocr.Pract.* 23.4 (2017): 479-97.

Jones, P. H., et al. «Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial).» *Am.J.Cardiol.* 92.2 (2003): 152-60.

Kirchhof, P., et al. «2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS.» *Europace.* 18.11 (2016): 1609-78.

Marso, S. P., et al. «Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes.» *New England Journal of Medicine* 375.19 (2016): 1834-44.

Miller, M., P. Langenberg, and S. Havas. «Impact of lowering triglycerides on raising HDL-C in hypertriglyceridemic and non-hypertriglyceridemic subjects.» *Int.J.Cardiol.* 119.2 (2007): 192-95.

Morioka, T. Y., et al. «Vitamin D status modifies the association between statin use and musculoskeletal pain: a population based study.» *Atherosclerosis* 238.1 (2015): 77-82.

Nakagawa, E. and M. Hoffmann. «Young Women's Stroke Etiology Differs from that in Young Men: an Analysis of 511 Patients.» *Neurol.Int.* 5.3 (2013): e12.

Neal, B., et al. «Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes.» *New England Journal of Medicine* (2017).

Nordestgaard, B. G. «Triglyceride-Rich Lipoproteins and Atherosclerotic Cardiovascular Disease: New Insights From Epidemiology, Genetics, and Biology.» *Circulation Research* 118.4 (2016): 547-63.

Nordestgaard, B. G., et al. «Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status.» *Eur.Heart J.* 31.23 (2010): 2844-53.

O'Donnell, M. J., et al. «Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study.» *Lancet* 388.10046 (2016): 761-75.

Pereda, C. A. and M. B. Nishishinya. «Is there really a relationship between serum vitamin D (25OHD) levels and the musculoskeletal pain associated with statin intake? A systematic review.» *Reumatol.Clin.* 12.6 (2016): 331-35.

Pludowski, P., et al. «Vitamin D supplementation guidelines.» *J.Steroid Biochem. Mol.Biol.* (2017).

Rothwell, P. M., et al. «Effects of aspirin on risk and severity of early recurrent stroke after transient ischaemic attack and ischaemic stroke: time-course analysis of randomised trials.» *Lancet* 388.10042 (2016): 365-75.

Sabatine, M. S., et al. «Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease.» *New England Journal of Medicine* 376.18 (2017): 1713-22.

Silverman, M. G., et al. «Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis.» *JAMA* 316.12 (2016): 1289-97.

Spence, J. D. and G. K. Dresser. «Overcoming Challenges With Statin Therapy.» *J.Am.Heart Assoc.* 5.1 (2016).

Squizzato, A., et al. «PCSK9 inhibitors for treating dyslipidemia in patients at different cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis.» *Intern. Emerg.Med.* (2017).

Thrasher, J. «Pharmacologic Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Available Therapies.» *Am.J.Cardiol.* 120.1S (2017): S4-S16.

Viscoli, C. M., W. N. Kernan, and L. H. Young. «Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack.» *New England Journal of Medicine* 375.7 (2016): 704.

Wang, Y., et al. «Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack.» *New England Journal of Medicine* 369.1 (2013): 11-19.

Watts, G. F., et al. «Factorial Effects of Evolocumab and Atorvastatin on Lipoprotein Metabolism.» *Circulation* 135.4 (2017): 338-51.



**Recommendations for the management  
of dyslipidemias after acute coronary  
syndrome in high risk patients.**

**Recommandations pour la prise en charge  
des dyslipidémies après un syndrome coronarien  
aigu et pour patients à risque élevé.**

Keipes M., Beissel J., Belluci A., Droste D., Michel G.

Dr Marc Keipes, endocrinologue, directeur du ZithaGesondheetsZentrum Luxembourg  
Dr Jean Beissel, cardiologue, président de la société luxembourgeoise de cardiologie  
Dr Aduccio Bellucci, néphrologue, président de la société luxembourgeoise de néphrologie  
Prof Dr Dirk Wolfgang Droste, neurologue, Centre Hospitalier Luxembourg  
Prof Dr George Michel, président de la société luxembourgeoise de diabétologie

Correspondance :

Dr Marc Keipes, 36 rue Ste Zithe L-2763 Luxembourg  
Tel : 28 88 63 63 Email : marc.keipes@hopitauxschuman.lu

**Abstract:**

This paper presents simplified practical recommendations for the management of dyslipidaemia during the acute phase and the long-term follow-up after an acute coronary syndrome (ACS). According to current recommendations, in the absence of contraindications, the cardiologist should initiate a treatment with statins at high dose as soon as possible after an ACS in order to decrease the levels of low-density cholesterol (LDL-C). In patients who were already on high-dose statins at the time of the ACS and do not reach their targets (LDL-C <70 mg/dL if the baseline LDL-C was >135 mg/dL or LDL-C reduction of  $\geq 50\%$  if the baseline LDL-C was between 70 and 135 mg/dL), statins should be combined with ezetimibe. In case of intolerance to statins, ezetimibe may be used alone as second-line treatment. Since further decreases in LDL-C may still reduce the risk of cardiovascular disease in patients reaching their targets, the use of ezetimibe in patients who were on statins at the time of the ACS, regardless of the dose of statin that the patient received, should be discussed. During the long-term follow-up of patients after an ACS, which involves both the general practitioner and the cardiologist, adherence and tolerability problems should be discussed with patients who have discontinued their therapy. In the other patients, it is important to determine whether targets have been reached in order to adapt the treatment if needed.

## Résumé:

Cet article présente des recommandations pratiques simplifiées pour la prise en charge des dyslipidémies pendant la phase aigüe et le suivi à long-terme après un syndrome coronarien aigu (SCA). Selon les recommandations actuelles, en l'absence de contre-indications, le cardiologue doit initier un traitement par statines à dose élevée le plus rapidement possible après un SCA afin de diminuer les concentrations de cholestérol LDL (LDL-C). Chez les patients qui étaient déjà sous statines à dose élevée au moment du SCA et qui n'atteignent pas leurs cibles (LDL-C <70 mg/dL si le taux de LDL-C de base est >135 mg/dL ou réduction du taux de LDL-C  $\geq$ 50% si le taux de LDL-C de base est entre 70 et 135 mg/dL), les statines devraient être combinées à l'ézétimibe. Chez les patients intolérants aux statines, l'ézétimibe peut être utilisé seul comme traitement de seconde ligne. Etant donné que même chez les patients atteignant leurs cibles, une diminution supplémentaire du taux de LDL-C permettrait encore de réduire le risque de maladie cardiovasculaire, l'ajout d'ézétimibe pour tous les patients qui étaient sous statines au moment du SCA, quelle que soit la dose de statines que le patient recevait doit se discuter. Lors de la prise en charge à long-terme des patients après un SCA, impliquant le médecin généraliste et le cardiologue, les problèmes d'adhérence et de tolérance doivent être discutés avec les patients ayant interrompu leur traitement. Chez les autres patients, il est important de déterminer si les cibles ont été atteintes afin de pouvoir adapter le traitement si nécessaire.

## Mots clés:

syndrome coronarien aigu, dyslipidémie, recommandations, prise en charge, statines, ézétimibe, adhérence, tolérance

## Introduction

Les maladies cardiovasculaires (MCVs) constituent un ensemble d'affections touchant le cœur et les artères, incluant des cardiopathies coronariennes telles que le syndrome coronarien aigu (SCA) <sup>(1, 2)</sup>. Bien que les MCVs restent la principale cause de mortalité et de morbidité au sein de l'Union Européenne, affectant près de 49 millions de personnes et représentant un coût annuel de 210 milliards d'euros, les taux de mortalité due aux MCVs ont diminué au cours des dernières années <sup>(3, 4)</sup>. Cette diminution des taux de mortalité s'accompagne d'une augmentation du nombre de patients ayant survécu à un SCA, constituant un groupe de patients à un risque élevé d'événements cardiovasculaires récurrents. C'est pourquoi il est essentiel de développer de nouvelles stratégies afin de prévenir ces événements cardiovasculaires secondaires <sup>(5)</sup>. Dans ce domaine, des progrès majeurs ont été faits au cours des dernières décennies, entre

autres grâce à la découverte des effets bénéfiques des agents antiplaquettaires, des bêtabloquants, des statines, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et des sartans <sup>(6)</sup>.

L'hypercholestérolémie est un des facteurs modifiable principaux augmentant le risque de MCV et la prise en charge des dyslipidémies est essentielle chez les patients à risque élevé, tels que les patients ayant eu un SCA. Des recommandations ont été développées afin de définir les cibles à atteindre en terme d'abaissement du taux de cholestérol LDL (LDL-C) chez ces patients et les stratégies pour y arriver <sup>(5)</sup>. **Pendant, l'implémentation de ces recommandations n'est pas optimale et beaucoup de patients n'atteignent pas leurs cibles thérapeutiques** <sup>(7, 8)</sup>. Dans ce contexte, de nouvelles stratégies devraient être développées afin d'améliorer le niveau d'adhérence aux traitements et de clarifier le rôle du cardiologue et du médecin généraliste.

Dans cet article, nous présentons des recommandations pratiques simplifiées pour la prise en charge des dyslipidémies pendant la phase aigüe et sur le long-terme après un SCA.

## Recommandations

En 2016, les sociétés européennes de cardiologie (ESC) et d'athérosclérose (EAS) ont publié des recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies. Ces recommandations sont basées sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global des patients qui tient compte de plusieurs facteurs (âge, sexe, habitude tabagique, pression artérielle systolique, taux de LDL-cholestérol). Plusieurs systèmes sont disponibles afin d'évaluer le risque cardiovasculaire global mais le plus fréquemment utilisé est le système SCORE (Systemic Coronary Risk Estimation) qui calcule le risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans. Le système SCORE permet de classer les patients en 4 catégories de risque (très élevé, élevé, modéré ou faible) <sup>(5)</sup>. Tous les patients ayant eu une MCV ou une maladie rénale chronique sévère, tous les patients diabétiques avec atteinte d'organe et tous les patients avec un risque de mortalité vasculaire à 10 ans calculé selon le système SCORE  $\geq 10\%$  sont considérés comme à très haut risque.

Le système SCORE a été calibré afin de pouvoir être utilisé dans différents pays (<http://www.heartscore.org>), en tenant compte des statistiques nationales en termes de mortalité et de distribution des facteurs de risque. Comme il n'existe pas de version du système SCORE pour le Grand-Duché du Luxembourg, la version belge peut être utilisée <sup>(9)</sup>. Le tableau SCORE belge peut être nuancé selon le taux de cholestérol HDL (HDL-C) grâce à un facteur de multiplication spécifique <sup>(10)</sup>. Etant donné qu'une grande proportion de la population Luxembourgeoise est d'origine étrangère, il est important de tenir compte de l'origine ethnique des patients dans la détermination du risque cardiovasculaire

global (par exemple pour des personnes ethniquement d'origine africaine) <sup>(11)</sup>.

Selon les recommandations de l'ESC/EAS, la cible pour tous les patients à très haut risque cardiovasculaire, et donc tous les patients ayant eu un SCA, est un taux de LDL-C inférieur à 70 mg/dL si le taux de LDL-C de base est >135 mg/dL ou une réduction du taux de LDL-C d'au moins 50% si le taux de LDL-C de base est entre 70 et 135 mg/dL <sup>(5, 12)</sup>. Afin d'atteindre cet objectif et en l'absence de contre-indication, des statines sont toujours prescrites en première intention jusqu'à ce que la dose maximale recommandée ou tolérée soit atteinte. Dans le cas d'une intolérance aux statines, un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol (l'ézétimibe) ou des chélateurs de l'acide biliaire peuvent être prescrits seuls ou en combinaison. Si l'objectif n'est pas atteint avec la dose maximale de statines recommandée ou tolérée, l'ézétimibe peut être ajouté au traitement par statines. Chez les patients à très haut risque de MCV recevant des statines à la dose maximale tolérée combinées à l'ézétimibe qui maintiennent un taux élevé de LDL-C et chez les patients intolérants aux statines, l'utilisation d'un inhibiteur de la proprotéine convertase subtilisine/kexine type 9 (PCSK9), une protéine impliquée dans le contrôle des récepteurs de LDL hépatiques, peut également être considérée. Pour le moment, date de la rédaction, les inhibiteurs de la PSK9 ne sont pas remboursés au GDL.

## Mise en œuvre pratique des recommandations

L'implémentation des recommandations de l'ESC/EAS pour la prise en charge des dyslipidémies n'est pas optimale et beaucoup de patients n'atteignent pas leurs cibles thérapeutiques. Une étude réalisée en 2010–2012 a montré que 56.2% des patients belges traités par statines, et 78.3% des patients à très haut risque, n'atteignaient pas leurs objectifs en termes de LDL-C <sup>(7)</sup>. Dans une autre étude récente réalisée dans 24 pays européens, 6 648 patients atteints de maladie coronarienne ont été interviewés 6 à 36 mois après leur hospitalisation ou leur diagnostic.

Seulement 19.3% des patients atteignaient leurs cibles au moment de l'interview <sup>(8)</sup>. Dans cette étude, 90.4% des patients étaient sous statines (37.6% sous statines à dose élevée) au moment de leur sortie de l'hôpital et cette proportion était de 86.0% (32.7% pour les patients sous statines à dose élevée) au moment de l'interview. Le nombre de patients sous statines à dose élevée n'augmentait de manière significative après la sortie de l'hôpital que dans 6 pays (tous des pays à revenu élevé). De plus, 11.6% des patients qui étaient sous statines au moment de leur sortie de l'hôpital avaient arrêté leur traitement au moment de l'interview.

## Traitement des dyslipidémies

Les statines sont toujours utilisées comme traitement de première intention pour la prise en charge des dyslipidémies après un SCA. Les statines diminuent la synthèse de cholestérol par le foie en inhibant de façon compétitive l'activité de l'hydroxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase <sup>(5)</sup>. La diminution de la concentration de cholestérol intracellulaire induit une augmentation de l'expression des récepteurs de lipoprotéine de basse densité à la surface des hépatocytes, une augmentation de l'absorption du LDL-C sanguin et une diminution de la concentration de LDL-C dans le plasma. Plusieurs études cliniques à grande échelle ont démontré que les statines permettent de réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaire et de ralentir la progression de l'athérosclérose coronaire <sup>(5)</sup>.

Plusieurs stratégies sont possibles pour la prise en charge des patients sous statines qui n'atteignent pas leurs cibles <sup>(12)</sup>. Une première option est d'augmenter la dose de statines ; un doublement de la dose de statines permet une diminution supplémentaire de la concentration de LDL-C d'environ 6% <sup>(14)</sup>. Une deuxième option est de changer le type de statines <sup>(15)</sup>, ce qui peut permettre de diminuer la concentration de LDL-C de 3% à 13%. Selon l'étude STELLAR cet effet peut être légèrement supérieur pour des personnes qui passent d'une statine à faible puissance vers la plus puissante <sup>(49)</sup>. La troisième option est d'ajouter l'ézétimibe au traitement par statines <sup>(16-18)</sup>, ce qui permet d'obtenir une réduction additionnelle des taux de LDL-C jusqu'à 25% à 30% <sup>(19-21)</sup>. Dans l'étude de Ballantyne cet effet était légèrement moindre (~20%) mais le design et la population était légèrement différent des études précédemment citées.

L'ézétimibe est un inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol provenant de l'alimentation et du cholestérol biliaire. En inhibant l'absorption intestinal du cholestérol, l'ézétimibe diminue la quantité de cholestérol arrivant au foie, permettant d'activer l'expression des récepteurs de lipoprotéine de basse densité et de d'augmenter l'absorption du LDL-C sanguin. Des études cliniques ont montré que l'ézétimibe en monothérapie permettait de diminuer la concentration de LDL-C de 17% à 22% par rapport à un placebo chez les patients en hypercholestérolémie <sup>(12, 22)</sup>. L'ajout d'ézétimibe semble être la meilleure stratégie chez les patients sous statines n'atteignant pas leurs cibles car il s'agit de l'option induisant la plus forte diminution des taux de LDL-C <sup>(12)</sup>.

Une étude réalisée en 2010–2012 chez 1 547 patients qui étaient en hypercholestérolémie et à risque élevé de maladie cardiovasculaire et n'atteignaient pas leurs cibles en termes de LDL-C sous atorvastatine (10 ou 20 mg) a montré que par rapport à un doublement de la dose d'atorvastatine ou un

changement de statine (rosuvastatine), l'ajout d'ézétimibe induisait une amélioration du profil lipidique et une augmentation significative de la probabilité d'atteindre les cibles thérapeutiques en termes de LDL-C <sup>(16)</sup>. Une autre étude récente (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial ; IMPROVE-IT) incluant 18 144 patients a montré que l'ajout d'ézétimibe (10 mg) chez des patients sous simvastatine (40 mg) après un SCA permettait une réduction supplémentaire de LDL-C de 16 mg/dl <sup>(23, 24)</sup> et du taux d'accident vasculaire cérébral ischémique de 21% <sup>(24)</sup>. Après une période de suivi de 7 ans, le critère d'évaluation principal combiné (décès d'origine cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, hospitalisation pour un angor instable, accident vasculaire cérébral (AVC) ou revascularisation coronarienne) était significativement plus faible chez les patients sous simvastatine combinée à l'ézétimibe que chez les patients recevant la simvastatine seule (32.7% vs. 34.7% ; rapport des risques : 0.94 [intervalle de confiance à 95% : 0.89, 0.99], p = 0.016). Ces données ont été incorporées dans les recommandations de la ESC 2017 sur le traitement hypolipémiant après STEMI. A noter que cette étude confirme l'hypothèse-LDL qui veut que ce soit le taux de LDL-C excessif qui est le principal facteur causal dans le développement de l'athérosclérose et que sa réduction par les statines ou autres médications réduisant le taux de LDL-C.

Une sous-analyse de l'étude IMPROVE-IT a suggéré que l'effet bénéfique de l'ajout d'ézétimibe au traitement par statines après un SCA est plus prononcé chez les patients ayant subi un pontage coronarien dans le passé, suggérant que ces patients à très haut risque devraient recevoir un traitement hypolipémiant intensif après un SCA <sup>(25)</sup>. Une autre étude récente a montré qu'après une intervention coronarienne percutanée, la diminution additionnelle des taux de LDL-C induite par des statines combinées à l'ézétimibe comparée aux statines seules induisait une régression plus prononcée de la plaque coronaire <sup>(26, 27)</sup>.

Le CTT « Cholesterol treatment trialist'collaboration » sur 30 études totalisant 175000 participants a mis en évidence une réduction de 23% d'évènements coronariens majeurs pour une réduction de LDL de 38,7g/dl <sup>(48)</sup>.

Malgré cette évidence les tenants de l'hypothèse-Statine n'ont pas abandonné la partie. Pour ce groupe avec Paul M Ridker, son principal protagoniste les statines ont des effets pléiotropes multiples entraînant une amélioration de la dysfonction endothéliale, disponibilité de NO, propriétés anti-oxydantes, inhibition de l'inflammation responsables de leur effet antiathérogène indépendamment de leur effet sur le LDL-C.

En 2008 l'étude Jupiter dirigée par PM Ridker avait mis en évidence que l'effet bénéfique de la Rosuvastatine était secondaire non seulement à la réduction

du LDL-C mais également à la réduction de la hs-CRP un marqueur de l'inflammation influençant ainsi de façon significative les Guidelines ACC/AHA 2013 qui insistent sur l'importance du traitement par statines indépendamment du taux de LDL-cholestérol <sup>(44)</sup>.

Dans ce contexte, nous pensons que les recommandations actuelles pourraient être modifiées afin de prescrire l'ézétimibe en association avec des statines comme traitement de seconde ligne chez tous les patients n'atteignant pas leurs objectifs avec la dose maximale tolérée de statines ou chez les patients intolérants aux statines <sup>(5,50)</sup>. De plus, une étude récente a montré que même chez les patients ayant atteint leurs cibles, le risque d'événement cardiovasculaire peut être réduit en diminuant plus fortement le taux de LDL-C <sup>(13)</sup>.

Chez les patients n'atteignant pas leurs cibles sous statines combinées à de l'ézétimibe ou dans le cas d'une intolérance au statine ou à l'ézétimibe, des inhibiteurs de PCSK9 peuvent être utilisés dans la prise en charge des dyslipidémies après un SCA <sup>(28)</sup>.

Au dernier congrès ESC fin août 2017 à Barcelone PM Ridker a publié l'étude Cantos simultanément sortie au NEJM <sup>(45)</sup>. Cette étude portant sur 10061 patients suivis sur 3,7 ans a mis en évidence un effet favorable significatif sur la survenue d'un événement CV par rapport au placebo chez des patients avec un hs-CRP>2 traités par un AC monoclonal, le Canakinumab ciblant l'interleukin1 bêta à effet anti-inflammatoire sans aucune action hypocholestérolémiante.

Ceci alors que l'étude Fourier sur l'Evolocumab <sup>(46)</sup> un inhibiteur de la PCSK-9 et l'étude ORION1 sur l'Inclisiran <sup>(47)</sup> un inhibiteur de la synthèse des PCSK-9 en association ou non avec des statines ont montré au cours du même congrès des effets spectaculaires sur la fréquence des événements cardiovasculaires par intermédiaire d'une réduction impressionnante des taux de LDL-C.

Dans ces conditions tout n'est pas joué et il faudra s'attendre encore à de nombreux réajustements des guidelines américaines et européennes.

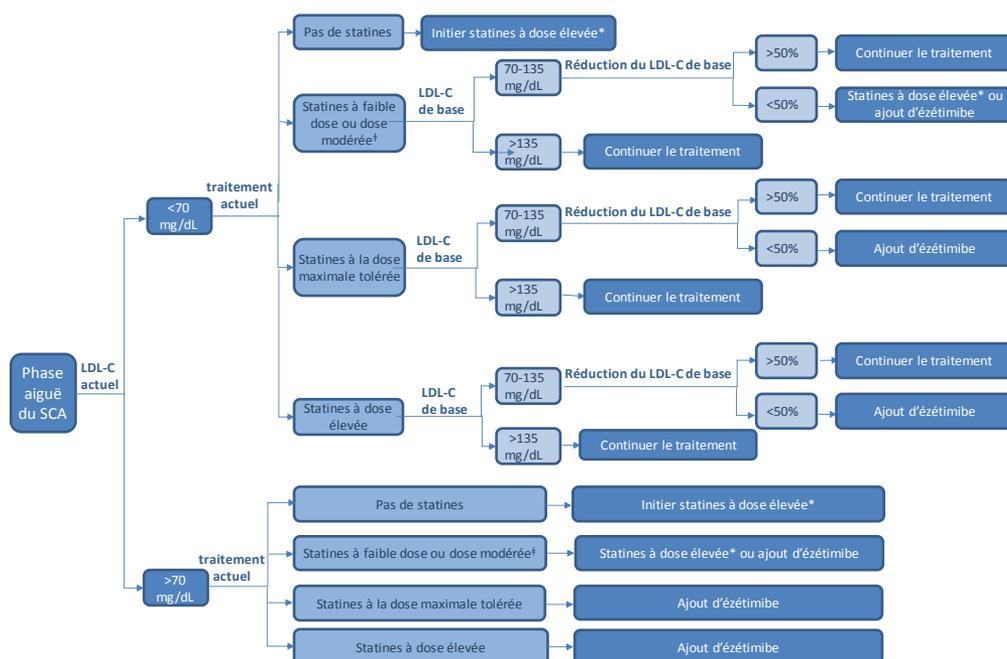
## **Prise en charge des dyslipidémies lors de la phase aiguë du SCA**

La prise en charge des dyslipidémies lors de la phase aiguë du SCA se passe à l'hôpital et les décisions sont prises par un cardiologue. Selon les recommandations de l'ESC/EAS, tous les patients atteints d'un SCA doivent initier le plus rapidement possible un traitement par statines à dose élevée (p.ex.: Atorvastatine 80mg ; Rosuvastatin 40mg) en l'absence de contre-indication <sup>(5)</sup>.

29-31). Chez les patients à risque élevé d'effets secondaires (personnes âgées, insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou interaction potentielle avec un traitement concomitant essentiel), des doses moins élevées de statines doivent être considérées.

Selon les recommandations de l'ESC/EAS, chez les patients qui étaient sous statines avant leur hospitalisation pour un SCA, il est important d'évaluer la concentration de LDL-C au moment du SCA, la dose de statines prescrite au moment du SCA, la concentration de LDL-C du patient avant l'initiation du traitement, et la réduction de la concentration de LDL-C induite par le traitement afin de prendre la bonne décision thérapeutique et d'adapter le traitement si nécessaire (**Figure 1**). Selon les recommandations actuelles, un patient sous statines atteignant ses cibles doit continuer son traitement après un SCA. Cependant, le fait que le patient soit hospitalisé pour un SCA suggère que le traitement n'est pas suffisant et doit être adapté. Nous recommandons que l'ajout d'ézétimibe peut être considéré pour tous les patients qui étaient sous statines au moment du SCA, quelle que soit la dose de statines que le patient recevait.

**Figure 1.** Prise en charge des dyslipidémies chez les patients en phase aiguë de SCA selon les recommandations de l'ESC/EAS.



LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; SCA, syndrome coronarien aigu. \*pas de contre-indication ou d'intolérance connue ; † pas la dose maximale tolérée

Chez les patients devant subir une intervention coronaire percutanée non urgente et chez les patients atteints de SCA sans sus-décalage du segment T, un prétraitement de courte durée avec des statines à dose élevée est recommandé avant l'intervention coronaire percutanée afin de réduire les risques d'infarctus du myocarde périopératoire <sup>(32, 33)</sup>. Chez les patients ayant une concentration de LDL-C >190 mg/dL, une hypercholestérolémie familiale doit être suspectée. Ces patients doivent être traités par des doses élevées de statines combinées à l'ézétimibe <sup>(5)</sup>. Dans ce groupe de patients, l'utilisation d'un inhibiteur de la PSK9 devrait être discutée une fois le remboursement accordé.

## **Surveillance des dyslipidémies**

Les taux de lipides doivent être réévalués 4 à 6 semaines après un SCA afin de déterminer si les cibles sont atteintes et de détecter d'éventuels problèmes d'innocuité. Les concentrations de LDL-C doivent être mesurées, mais l'évaluation d'autres paramètres (HDL-C, triglycérides totaux, taux de cholestérol non-HDL, apolipoprotéine B) peut aider les médecins à prendre la meilleure décision thérapeutique.

Les taux d'alanine aminotransférase, doivent être mesurés avant l'initiation d'un traitement hypolipidémiant et 8 à 12 semaines après l'initiation ou un ajustement du traitement. Si les concentrations d'alanine aminotransférase deviennent trop élevées, une interruption du traitement ou une réduction de dose sont recommandées. Le traitement peut être recommencé avec prudence lorsque les concentrations d'alanine aminotransférase sont revenues à la normale. Si les concentrations d'alanine aminotransférase restent élevées après l'interruption du traitement, une autre cause doit être suspectée (ingestion d'alcool, stéatose hépatique non alcoolique).

Les concentrations de créatine kinase, une enzyme musculaire, doivent également être mesurées avant l'initiation du traitement et si le patient se plaint de myalgies. Si les concentrations de créatine kinase sont plus de 10 fois supérieures à la limite normale, le traitement hypolipidémiant doit être interrompu et la fonction rénale doit être évaluée. Si la concentration de créatine kinase est trop élevée mais moins de 10 fois supérieures à la limite normale, le traitement ne doit être interrompu que si le patient présente des symptômes. Dans ce cas, le traitement peut être recommencé à des doses plus faibles ou un traitement combiné peut être considéré.

L'augmentation de la concentration de créatine kinase peut également avoir d'autres causes, telles qu'un effort physique, une blessure musculaire ou une myopathie.

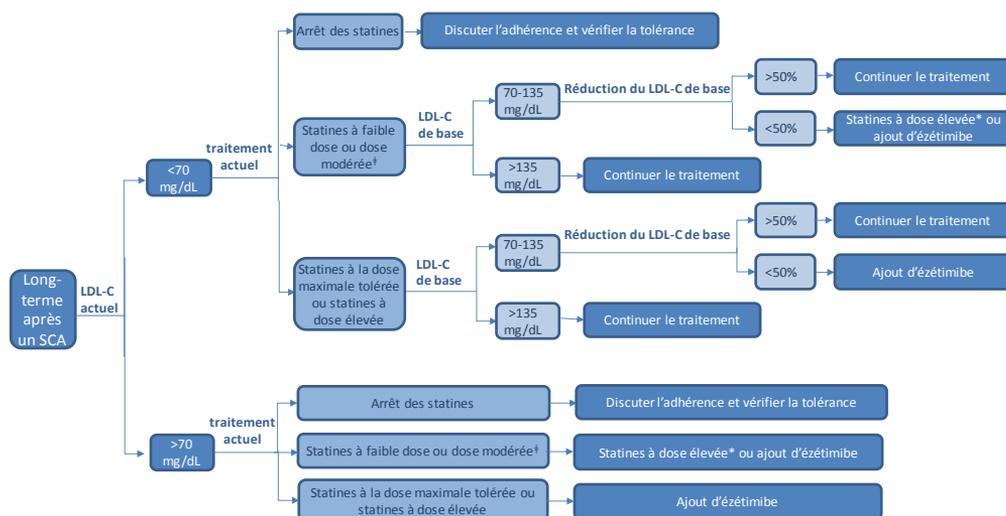
L'hémoglobine glyquée doit également être mesurée régulièrement chez les patients sous traitement par statine ayant un risque élevé de développer un diabète, tels que les personnes âgées ou les patients avec un syndrome métabolique.

## Prise en charge des dyslipidémies à long-terme

Le cardiologue et le médecin généraliste sont impliqués dans la prise en charge à long-terme des patients après un SCA. Lorsque les patients ont atteint leurs cibles, une surveillance annuelle est recommandée.

Selon les recommandations de l'ESC/EAS, si un patient sous traitement par statines suite à un SCA se présente chez son médecin et mentionne qu'il a interrompu son traitement, il est important de discuter des problèmes d'adhérence et de tolérance. Chez les autres patients se présentant pour une visite de contrôle et n'ayant pas interrompu leur traitement par statines, la décision de maintenir ou de modifier le traitement doit se baser sur la concentration de LDL-C actuelle, la valeur cible définie pour le patient, la dose de statines prescrite, la concentration de LDL-C de base, et la réduction de la concentration de LDL-C induite par le traitement (**Figure 2**).

**Figure 2.** Prise en charge des dyslipidémies à long-terme après un SCA selon les recommandations de l'ESC/EAS.



LDL-C, cholestérol à lipoprotéines de basse densité ; SCA, syndrome coronarien aigu. \*pas de contre-indication ou d'intolérance connue ; † pas la dose maximale tolérée

## **Recommandation pour les problèmes d'adhérence et de tolérance**

Malgré le fait que l'efficacité des statines pour la prévention primaire et secondaire des MCVs est bien établie, l'adhérence aux traitements hypolipidémiants reste un problème majeur, avec des taux d'adhérence allant de 40% à 75% <sup>(34)</sup>.

Les principales raisons de la non-adhérence aux traitements hypolipidémiants sont des doutes par rapport au médicament, la volonté d'essayer d'améliorer le profil lipidique en changeant son style de vie avant de commencer un traitement médicamenteux, la crainte des effets secondaires, des difficultés financières, ainsi qu'une incompréhension de la nécessité de prendre le traitement et de l'indication du médicament <sup>(5)</sup>. Dans le cas des statines, la non-adhérence peut également être due à deux polémiques récentes concernant leurs effets secondaires et leur prescription pour la prévention primaire des MCVs <sup>(35-37)</sup>. L'apparition de symptômes musculaires (myalgie, rhabdomyolyse) peut aussi parfois être responsable de la discontinuation des statines <sup>(38)</sup>.

Les personnes âgées, les patients ayant un statut socio-économique bas et les patients souffrant de problèmes de santé chroniques sont à risque élevé de non-adhérence et une attention toute particulière devrait leur être apportée. L'adhérence au traitement peut être améliorée par des rappels aux patients (alarme, associer la prise de médicament à une autre tâche, appel téléphonique d'une infirmière), en simplifiant les schémas thérapeutiques, en fournissant de l'information et en éduquant les patients. La prescription d'un nouveau traitement hypolipidémiant devrait toujours s'accompagner d'une discussion avec le patient afin de lui expliquer que la non-adhérence augmente significativement les risques de SCA. Lors du suivi des patients, il est important de discuter des cibles qui ont été atteintes ou pas, de l'adhérence au traitement et des éventuelles raisons pour la non-adhérence.

Une solution permettant d'améliorer l'adhérence aux traitements est de combiner plusieurs médicaments dans une seule pilule, tels que la simvastatine et l'ézétimibe ou l'atorvastatine et l'ézétimibe <sup>(39)</sup>.

## **Recommandations pour traiter les symptômes musculaires**

Selon les recommandations de l'ESC/EAS, une interruption de traitement de 2 à 4 semaines est recommandée pour les patients sous statines présentant des symptômes musculaires et un taux de créatine kinase inférieur à 4 fois la limite supérieure normale <sup>(5, 38)</sup>. Les patients à risque de myopathies incluent les

personnes âgées avec des comorbidités, les patients ayant déjà eu des symptômes musculaires, et les patients recevant un traitement interférant avec les statines.

La même statine peut être réintroduite si les symptômes musculaires persistent après l'arrêt du traitement. Par contre, une autre statine doit être prescrite si une amélioration des symptômes est observée. Chez ces patients, la seconde statine doit être continuée si les symptômes ne réapparaissent pas. Par contre, si les symptômes réapparaissent, une troisième statine à faible dose doit être testée ou le schéma thérapeutique doit être adapté (1 jour sur 2 ou 1 à 2 doses par semaine). Chez les patients avec un taux de créatine kinase au moins 4 fois supérieur à la limite normale, une interruption de traitement de 6 semaines est recommandée jusqu'à la normalisation des concentrations de créatine kinase et des symptômes. Ensuite, une autre statine à faible dose peut être testée ou le schéma thérapeutique peut être adapté. L'objectif chez tous les patients présentant des symptômes musculaires est d'atteindre les cibles en termes de LDL-C avec la dose maximale tolérée de statines. L'ézétimibe avec ou sans inhibiteur de l'acide biliaire et fibrates peut être ajouté si la cible n'est pas atteinte<sup>(5)</sup>. Enfin, de nouvelles thérapies (inhibiteur de PCSK9 ou de la protéine de transfert des esters de cholestérol) peuvent également être testées chez les patients n'atteignant pas leurs cibles avec les autres traitements.

## **Recommandations pour des types de patients spécifiques**

### *Diabète*

Une étude publiée en 2010 a montré que la réduction du risque cardiovasculaire induite par les statines était comparable chez les patients diabétiques et non-diabétiques<sup>(40)</sup>. Chez tous les patients atteints de diabète de type I et présentant une microalbuminurie ou une maladie rénale, une réduction de la concentration de LDL-C est recommandée et les statines sont le traitement de premier choix, indépendamment du taux de LDL-C de base. Chez les patients atteints de diabète de type II et de MCV ou d'atteinte rénale chronique, l'objectif recommandé est une concentration de LDL-C <70 mg/dL. Chez les patients atteints de diabète de type II ne présentant pas de facteur de risque additionnel ou d'atteinte d'organe cible, l'objectif primaire est une concentration de LDL-C <100 mg/dL.

### *Maladie rénale chronique*

Le taux de mortalité cardiovasculaire est 2 à 3 fois plus élevé chez les patients avec une maladie rénale chronique de stade 3 ou 4 par rapport aux patients avec une fonction rénale normale. Tous les patients atteints de maladie rénale chronique sont considérés à haut ou très haut risque de MCV. Chez les patients

ayant une maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse, l'utilisation de statines seules ou en combinaison avec l'ézétimibe est recommandée. Les insuffisants rénaux chroniques ont en plus la caractéristique de trop absorber le cholestérol au niveau intestinal, mais leur production hépatique est plutôt diminuée, d'où l'intérêt de l'Ezetimibe dans le stade III (et IV) <sup>(41)</sup>. Chez les patients sous dialyse, les statines ne doivent pas être utilisées en absence de MCV athérosclérotique mais le traitement par des statines seules ou combinées avec l'ézétimibe peut être maintenu chez les patients recevant déjà ce traitement, en particulier chez les patients avec une MCV.

#### *Accidents vasculaires cérébraux (AVC)*

Les dyslipidémies jouent un rôle variable dans la survenue d'AVC qui peuvent avoir différentes étiologies. L'association entre les dyslipidémies et les événements athérotrombotiques est bien connue mais celle-ci est moins claire pour les autres types d'AVC. Les statines peuvent être utilisées dans la prévention primaire d'AVC chez les patients à risque élevé ou très élevé de MCV. Un traitement intensif par statine est recommandé pour la prévention secondaire d'AVC chez les patients avec un historique d'AVC ischémique ou d'accident ischémique transitoire d'origine artériosclérotique <sup>(5,42)</sup>.

#### **Financement**

##### **Conflit d'intérêts**

**Dr Marc Keipes a perçu des honoraires pour des présentations à des confrères sur les 20 dernières années de la part de MSD, NovoNordisk, Lilly, Boeringer Mannheim, Merck Allemagne et de Boeringer Ingelheim. Il n'a pas perçu d'honoraires pour la rédaction du présent article.**

**Dr G Michel signale ne pas avoir de conflits d'intérêt.**

**Dr Dirk Droste a perçu des honoraires pour une présentation à des confrères de la part de MSD. Il n'a pas perçu d'honoraires pour la rédaction du présent article.**

**Dr Jean Beissel et Dr Aduccio Belluccio n'ont pas perçu d'honoraires pour la rédaction du présent article.**

#### **Remerciements**

Les auteurs remercient Claire Verbelen (XPE Pharma & Science, Belgique) pour son aide lors de la rédaction du manuscrit.

## Références

- 1) Sanchis-Gomar F, Perez-Quilis C, Leischik R, Lucia A. Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome. *Ann Transl Med* 2016;4:256.
- 2) Falconnet C, Carballo S, Roffi M, Keller PF, Perrenoud JJ. [Acute coronary syndrome: guidelines and geriatrics specificity]. *Rev Med Suisse* 2009;5:1137-8, 40-2, 44-7.
- 3) European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics: 2017 edition. Available at : <http://www.ehnheart.org/component/downloads/downloads/2452> Accessed on June 8, 2017.
- 4) Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ : British Medical Journal* 2015;351.
- 5) Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- 6) Bueno H, Martin Asenjo R. Long-term cardiovascular risk after acute coronary syndrome, an ongoing challenge. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;69:1-2.
- 7) Devroey D, Radermecker RP, Van der Schueren BJ, Torbeyns B, Jaken RJ. Prevalence of persistent lipid abnormalities in statin-treated patients: Belgian results of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS). *Int J Clin Pract* 2014;68:180-7.
- 8) Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis* 2016;246:243-50.
- 9) De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol* 2010;143:385-90.
- 10) Descamps OS. Tableau SCORE adapté pour le HDL-cholestérol: Une mise à jour. *Louvain Medical* 2012;131:166-76.
- 11) Forouhi NG, Sattar N. CVD risk factors and ethnicity—A homogeneous relationship? *Atherosclerosis Supplements* 2006;7:11-9.
- 12) Schiele F, Farnier M, Krempf M, Bruckert E, Ferrieres J, French G. A consensus statement on lipid management after acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2016.

- 13) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- 14) Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1423.
- 15) Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-60.
- 16) Bays HE, Averna M, Majul C, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added to atorvastatin versus atorvastatin uptitration or switching to rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2013;112:1885-95.
- 17) Conard SE, Bays HE, Leiter LA, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (20 mg) versus uptitration of atorvastatin (to 40 mg) in hypercholesterolemic patients at moderately high risk for coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1489-94.
- 18) Leiter LA, Bays H, Conard S, et al. Efficacy and safety of ezetimibe added on to atorvastatin (40 mg) compared with uptitration of atorvastatin (to 80 mg) in hypercholesterolemic patients at high risk of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2008;102:1495-501.
- 19) Catapano A, Toth PP, Tomassini JE, Tershakovec AM. The efficacy and safety of ezetimibe coadministered with statin therapy in various patient groups. *Clinical Lipidology* 2013;8:13-41.
- 20) Ijioma N, Robinson JG. Lipid-lowering effects of ezetimibe and simvastatin in combination. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:131-45.
- 21) Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, et al. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis* 2012;223:251-61.
- 22) Phan BA, Dayspring TD, Toth PP. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:415-27.

- 23) Blazing MA, Giugliano RP, de Lemos JA, et al. On-treatment analysis of the Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT). *Am Heart J* 2016;182:89-96.
- 24) Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
- 25) Eisen A, Cannon CP, Blazing MA, et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016;37:3576-84.
- 26) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Plaque REgression with Cholesterol absorption Inhibitor or Synthesis inhibitor Evaluated by IntraVascular UltraSound (PRECISE-IVUS Trial): Study protocol for a randomized controlled trial. *J Cardiol* 2015;66:353-8.
- 27) Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
- 28) Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:273-93.
- 29) Wiviott SD, de Lemos JA, Cannon CP, et al. A tale of two trials: a comparison of the post-acute coronary syndrome lipid-lowering trials A to Z and PROVE IT-TIMI 22. *Circulation* 2006;113:1406-14.
- 30) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate-lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
- 31) Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2014;113:1753-64.
- 32) Di Sciascio G, Patti G, Pasceri V, Gaspardone A, Colonna G, Montinaro A. Efficacy of atorvastatin reload in patients on chronic statin therapy undergoing percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:558-65.

- 33) Patti G, Cannon CP, Murphy SA, et al. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies. *Circulation* 2011;123:1622-32.
- 34) Banach M, Stulc T, Dent R, Toth PP. Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. *Int J Cardiol* 2016;225:184-96.
- 35) Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123.
- 36) Huffman M, Taylor F, Ebrahim S. Huffman and colleagues' response to Abramson and colleagues' article on statins in low risk people. *BMJ* 2014;348:g1520.
- 37) Wise J. Open letter raises concerns about NICE guidance on statins. *BMJ* 2014;348:g3937.
- 38) Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-22.
- 39) Kamat SA, Bullano MF, Chang CL, Gandhi SK, Cziraky MJ. Adherence to single-pill combination versus multiple-pill combination lipid-modifying therapy among patients with mixed dyslipidemia in a managed care population. *Curr Med Res Opin* 2011;27:961-8.
- 40) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- 41) Heine G.H. et al. Still a reasonable goal: Targeting cholesterol in dialysis and advanced kidney disease patients. *Semin Dial* 2017; doi 10.1111/sdi. 12621 ahead of print.
- 42) Walter N, Kernan, Bruce Ovbiagele, Henry R. Black, Dawn M. Bravata, Marc I. Chimowitz: Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association

- 43) Virani SS1, Akeroyd JM2, Nambi V3, Maddox TM4, Gillette MA5, Michael Ho P4, Rumsfeld J4, Petersen LA2, Ballantyne CM6. Implications for Ezetimibe Therapy Use Based on IMPROVE-IT Criteria. *Am J Med.* 2015 Nov;128(11):1253-6
- 44) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- 45) Ridker PM1, Everett BM1, Thuren T1 et al; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med.* 2017 Sep 21;377(12):1119-1131.
- 46) Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017 May 4;376(18):1713-1722.
- 47) Ray KK1, Landmesser U1, Leiter LA1, Kallend D1, Dufour R1, Karakas M1, Hall T1, Troquay RP1, Turner T1, Visseren FL1, Wijngaard P1, Wright RS1, Kastelein JJ1. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017 Apr 13;376(15):1430-1440.
- 48) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet.* 2015 Apr 11;385(9976):1397-405.
- 49) Jones PH1, Hunninghake DB, Ferdinand KC, Stein EA, Gold A, Caplan RJ, Blasetto JW; Statin Therapies for Elevated Lipid Levels Compared Across Doses to Rosuvastatin Study Group. Effects of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial. *Clin Ther.* 2004 Sep;26(9):1388-99.
- 50) Spence JD1, Dresser GK2. Overcoming Challenges With Statin Therapy. *J Am Heart Assoc.* 2016 Jan 27;5(1)

# Médecine humanitaire et conditions d'engagement des médecins luxembourgeois

## Humanitarian medicine and commitment conditions of Luxemburgish doctors

Weber S, Tabouring P, Chau K, Fond-Harmant L

Dr Patrick Tabouring: Université du Luxembourg (\*)

Dr Kénora Chau: Département de Médecine Générale, Université de Lorraine

Dr Laurence Fond-Harmant: Epidemiology and Public Health Research Unit, Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health

### Auteur correspondant:

Dr Sarah Weber

Centre Médical Bonnevoie

88, rue du Cimetière

L-1338 Luxembourg

E-Mail: sarah.weber.interne@gmail.com

### **Résumé:**

**Introduction :** L'accès aux soins n'est pas assuré partout dans le monde et l'engagement dans la médecine humanitaire a pour objectif d'y remédier.

L'objectif principal de l'étude était d'analyser les conditions d'exercice de la médecine humanitaire en tant que médecin exerçant au Luxembourg.

**Méthodes :** Une étude descriptive, quantitative et qualitative, fut réalisée en 2016. Tout médecin exerçant au Luxembourg était inclus pour le quantitatif, ainsi que tout médecin avec au moins une expérience en médecine humanitaire pour le qualitatif. Un questionnaire fut élaboré avec pour objectif d'étudier les différences objectives entre les caractéristiques des médecins « engagés » et médecins « non engagés » dans l'humanitaire. Des entretiens semi-directifs permettaient de compléter ces données quantitatives et de récolter le point de vue subjectif des médecins concernés.

**Résultats :** Sur les 1750 médecins contactés, 202 médecins ont participé à l'étude, dont 35 engagés dans l'humanitaire, et présentaient des caractéristiques démographiques comparables. Les spécialisations chirurgicales étaient plus représentées chez les médecins humanitaires, ainsi que la nature de l'exercice :

mixte (cabinet libéral et hôpital) ou en association. Les entretiens ont mis en avance les critères d'exigence des médecins concernant : les politiques, les ONG, la sécurité, les finances, les conditions et compétences professionnelles et personnelles nécessaires en termes de formation et de motivations.

**Discussion:** L'étude a permis de dresser les conditions d'exercice de la médecine humanitaire tout en exerçant au Luxembourg. Elle permet de mettre en évidence des pistes d'amélioration pour favoriser l'engagement en médecine humanitaire.

**Mots-clés:** Conditions d'exercice, Médecine sociale, Médecine humanitaire, Luxembourg, Organisation non-gouvernementale

### **Abstract:**

**Introduction:** Access to care is not guaranteed everywhere in the world and the commitment to humanitarian medicine aims to remedy it.

The main objective of the study was to analyze conditions of the practice of humanitarian medicine as a doctor practicing in Luxembourg.

**Methods:** A descriptive, quantitative and qualitative study was carried out in 2016. Every doctor practicing in Luxembourg was included for the quantitative study; doctors with at least one experience in humanitarian medicine were included in the qualitative study. A questionnaire was drawn up with the aim of studying the objective differences between the characteristics of «committed» and «uncommitted» doctors in humanitarian work. Partially-directed interviews made it possible to supplement the quantitative data and to collect the subjective point of view of the doctors concerned.

**Results:** 1750 doctors were contacted. 202 doctors surveyed, of whom 35 were engaged in humanitarian activities, had comparable demographic characteristics. The surgical specializations were more represented among humanitarian doctors, as well as the nature of the exercise: mixed (private practice and hospital) or in partnership. The interviews highlighted the physicians' expected requirements concerning political conditions, NGOs, safety, finances, conditions of involvement and professional and personal skills necessary in terms of training and motivation.

**Discussion:** The study made it possible to draw up the conditions for the practice of humanitarian medicine while practicing in Luxembourg. It highlights avenues of improvement in order to encourage the involvement of doctors in humanitarian medicine.

**Keywords:** conditions of practice, social medicine, humanitarian medicine, Luxemburg, non-governmental organization

## 1- INTRODUCTION

Le droit à la santé et l'accès aux soins sont des valeurs fondamentales dans notre société. La Constitution de l'OMS établit que «la possession du meilleur état de santé qu'il est capable d'atteindre constitue l'un des droits fondamentaux de tout être humain».<sup>(1)</sup>

Pourtant la réalité est toute autre. Selon les populations, l'accès aux soins peut être plus ou moins assuré. En cas de crise humanitaire, la structure de santé peut être détruite.

L'aide humanitaire «comprend toute action entreprise en vue d'aider des êtres humains en état de souffrance physique ou morale, en particulier lors de désastres, que ceux-ci soient d'origine humaine, naturelle ou technologique, mais également et surtout en période de conflits quelle qu'en soit la nature »<sup>(2)</sup>

Le médecin, fortement médiatisé dans le domaine, peut y trouver facilement des opportunités de se rendre utile. Nombreux sont ceux, à un moment de leur carrière, à se poser la question de s'investir dans la médecine humanitaire qui «s'adresse à des populations marginalisées, éprouvées par une crise ou privées d'accès aux soins. Celle qui s'exerce pour elle-même, sans autre objectif que de se rendre utile.»<sup>(3)</sup> En mission, les défis peuvent être variables. Le champ d'action peut être l'intervention dans le cadre d'un dispensaire de brousse dans un pays en voie de développement ou une équipe mobile d'urgence dans un contexte de catastrophe naturelle ou de conflit armé. L'action humanitaire peut prendre la forme de l'aide médicale pour les plus précaires dans les pays «industrialisés».

Le Luxembourg est certes un petit pays, mais un pays réputé pour son aide au développement et ses aides financières. Tous les médecins ne vont pas s'investir en médecine humanitaire. Certains qui sont allés une fois sur le terrain n'y trouvent pas leur compte et ne souhaitent pas repartir. Dans le contexte de crise humanitaire croissante que connaissent de nombreux pays, il semble important de s'interroger sur le rapport qu'entretiennent les médecins en exercice à la médecine humanitaire.

Quelles sont les conditions nécessaires pour pouvoir mener de front des actions humanitaires et son métier de médecin?

Pour répondre à cette question nous avons choisi d'utiliser une grille de lecture, inspirée du modèle écologique de Bronfenbrenner<sup>(4)</sup>, en trois niveaux « macro, meso et micro », permettant de structurer les conditions nécessaires du travail en médecine humanitaire.

### **Le cadre macro : le contexte**

Il concerne les institutions, les garanties, les conditions politiques. Elles produisent les éléments du cadre et des contextes institutionnels:

- Congés et indemnités, un « Congé de coopération au développement »<sup>(5)</sup> existe, limité à 6 jours par an.
- L'offre des ONG est assez diversifiée au Luxembourg, mais il y a des critères pour s'engager selon l'ONG. MSF note de nombreux critères généraux<sup>(6)</sup> et exige une expérience professionnelle, parfois dans des domaines spécifiques comme la chirurgie de guerre<sup>(7)</sup>.

L'histoire de la médecine humanitaire a montré à plusieurs reprises que le déroulement d'une mission dépend fortement des situations politiques des pays concernés.

### **Le cadre meso : la pratique professionnelle**

Il concerne surtout les pratiques professionnelles. Les compétences professionnelles semblent essentielles pour partir en mission. De nombreuses formations spécifiques semblent utiles<sup>(8, 9, 10)</sup>, notamment en médecine tropicale ou chirurgie de guerre.

### **Le cadre micro : l'individu**

On retrouve beaucoup de conditions concernant la personne elle-même (grande adaptabilité<sup>(8, 11)</sup>, être polyglotte<sup>(6, 8, 11)</sup>, disponibilité dans le temps<sup>(6, 8)</sup>). Il faut aussi que l'opportunité<sup>(12)</sup> se présente et la situation familiale doit être compatible<sup>(6, 8)</sup>.

Une grande motivation de départ est indispensable<sup>(8, 11, 13)</sup>. Parmi les raisons de départ, on retrouve l'amour du voyage<sup>(12)</sup>, de l'aventure<sup>(14, 15)</sup> ou encore la volonté d'aider, l'altruisme<sup>(14, 16)</sup>.

Il est donc nécessaire de rechercher dans cette étude les conditions nécessaires à tous les « niveaux », mais surtout les facteurs MACRO et MESO qui pourraient favoriser l'engagement humanitaire d'un médecin travaillant au Luxembourg.

Aucune étude portant sur le sujet n'a été trouvée à ce jour parmi les médecins du Luxembourg engagés en médecine humanitaire.

Ces considérations nous ont amenés à ce travail.

L'objectif principal de notre étude était d'analyser les conditions nécessaires pour faire de la médecine humanitaire en tant que médecin exerçant au Luxembourg.

Les objectifs secondaires étaient :

- a. Etudier les caractéristiques de la population de médecins qui pratiquent la médecine humanitaire.

- b. Recueillir le point de vue des médecins sur les raisons de leurs pratiques de la médecine humanitaire.
- c. Réaliser un guide pratique d'orientation pour l'exercice de la médecine humanitaire.

## 2- MÉTHODES

Une étude descriptive, quantitative et qualitative, a été menée parmi les médecins exerçant au Luxembourg en 2016. La première étape était une enquête quantitative descriptive par questionnaire, et la deuxième une enquête qualitative par entretiens.

### **Enquête quantitative descriptive**

Par questionnaire, les différentes caractéristiques des médecins ont été étudiées, entre ceux qui ont participé à au moins une action humanitaire et ceux n'ayant aucune expérience en médecine humanitaire.

- **Population cible.** 2675 médecins actifs ou retraités inscrits au Collège Médical du Luxembourg <sup>(17)</sup>.

- **Echantillonnage.** Le lien du questionnaire a été envoyé par mail à tous les médecins du Luxembourg dont une adresse-mail était disponible auprès d'une association de formation continue ou humanitaire (350 médecins), ainsi qu'à tous les médecins hospitaliers (environ 1150 médecins <sup>(18)</sup>). Afin de disposer d'un collectif en nombre, des médecins libéraux ont été sollicités par téléphone (250 médecins), choisis au hasard dans l'annuaire. Ainsi 1750 médecins ont été contactés, sous réserve de doublons.

- **Recueil de données.** Il a eu lieu du 13 septembre au 18 novembre 2016 par questionnaire, établi sur Google Form <sup>(19)</sup>. Les médecins contactés par téléphone avaient aussi la possibilité de répondre directement en ligne. Une première partie du questionnaire, destinée à tous les médecins, concernait les données objectives d'identité, ainsi que leur participation à au moins une action humanitaire dans leur fonction de médecin. Les médecins qui n'avaient pas fait l'expérience de la médecine humanitaire pouvaient expliquer leurs raisons. Une deuxième partie, destinée aux médecins avec au moins une expérience en médecine humanitaire, comportait des questions quantitatives sur les actions humanitaires effectuées et quelques questions qualitatives qui évaluaient les raisons qui ont mené à cet engagement. Le questionnaire était anonyme. Les médecins ayant travaillé dans l'humanitaire pouvaient laisser leurs coordonnées pour participer à la partie qualitative de l'étude.

- **Analyse statistique.** Ont été pris en compte pour l'étude statistique tous les questionnaires renvoyés jusqu'au 18 novembre 2016 inclus. L'analyse des données a été faite en utilisant le logiciel Stata/SE 12.0 <sup>(20)</sup>, après encodage dans Microsoft Excel.

Pour les analyses, nous avons utilisé pour le p1 le test de comparaison anova pour les moyennes et le test de chi2. Nous avons choisi un seuil de significativité ( $\alpha$ , risque alpha de première espèce) de 0,05. Les pourcentages ont été présentés en colonne.

### **Enquête qualitative**

L'enquête qualitative a tenté de compléter le sujet et d'expliquer les résultats de l'analyse des données quantitatives.

- **Population cible.** Tout médecin ayant une expérience en médecine humanitaire et inscrit au Collège Médical du Luxembourg.

- **Echantillonnage.** Les médecins ont été recrutés parmi les participants de la première partie de l'étude ou à partir d'ONG afin d'aboutir à 20 entretiens.

- **Recueil de données.** Les entretiens semi-directifs ont eu lieu du 12 au 28 décembre 2016, en individuel, compte-tenu de la non-disponibilité de la majorité des participants pour un entretien en groupe.

La grille d'entretien était structurée en points de discussion traitant les sujets peu abordés dans la partie quantitative. Au début de l'entretien le contexte de l'étude et le sujet de thèse étaient présentés. Les entretiens ont été enregistrés avec le consentement écrit ou oral des participants. La durée de l'entretien était de 20 minutes en moyenne.

- **Traitement des données.** Ont été pris en compte pour l'étude qualitative toutes les données des entretiens menés du 12 au 28 décembre 2016, et les données des questions qualitatives du questionnaire.

Le logiciel N-vivo <sup>(21)</sup> a servi pour la retranscription anonyme des entretiens, mot par mot, et l'analyse des données. L'analyse a été faite après lecture répétée des scripts des entretiens et par mots-clés pour retrouver les sujets importants. A partir du modèle de Bronfenbrenner, les résultats ont été classés selon les différents niveaux « Macro, Meso et Micro ».

Au préalable, le protocole de l'étude a été soumis au CNER, Comité national d'Ethique et de recherche Luxembourgeois, qui, pour la protection des personnes, a demandé la suppression de toute source nominative à la fin de l'étude. L'étude a été déclarée à la CNPD, Commission nationale pour la protection des données, par l'envoi d'une notification préalable.

### 3- RÉSULTATS

#### Enquête quantitative

Sur 1750 médecins contactés, 202 médecins ont retourné le questionnaire. La prévalence de médecins ayant participé à au moins une action de médecine humanitaire était de 17,3%.

#### - Caractéristiques générales des médecins (Tableau I).

Tableau I Caractéristiques générales des groupes MH et non MH (N=202)					
	MH (N=35)	Non MH (N=167)	TOTAL (N=202)	P	Données manquantes
<b>Age (an), Moy (ET)</b>	48,8 (11,2)	50,0 (11,6)	49,8 (11,5)	0,59	0
<b>Sexe (%)</b>				0,85	0
Hommes	60,0	61,7	61,4		
<b>Etat civil (%)</b>				0,54	19
Célibataire	21,9	26,5	25,7		
Marié	75,0	71,5	72,1		
Veuf	0,0	1,3	1,1		
Divorcé	3,1	0,7	1,1		
<b>Enfants (%)</b>				0,56	3
Oui	68,6	63,4	64,3		
<b>Nationalité (%)</b>				0,58	6
Luxembourgeoise	73,5	59,9	62,2		
Française	8,8	10,5	10,2		
Allemande	5,9	11,7	10,7		
Belge	8,8	9,9	9,7		
Autre	2,9	8,0	7,1		
<b>Pays d'études (%)</b>					7
Luxembourg	2,9	3,7	3,6	0,82	
France	44,1	41,0	41,5	0,74	
Allemagne	32,3	26,7	27,7	0,50	
Belgique	35,3	35,4	35,4	0,99	
Autriche	2,9	5,6	5,1	0,52	
Autre	17,6	10,6	11,8	0,24	
<b>Etudes dans plusieurs pays (%)</b>	26,5	20,5	21,5	0,44	
<b>Spécialisation (%)</b>				0,04	21
Médecine générale	35,3	36,1	35,9		
Médecine dentaire	5,9	10,9	9,9		
Spécialité chirurgicale <sup>a</sup>	26,5	8,8	12,2		
Spécialité médicale <sup>b</sup>	23,5	38,1	35,4		
Réa-anest-urg-samu	8,8	6,1	6,6		
<b>Lieu d'exercice (%)</b>				0,06	24
Cabinet libéral	29,0	50,3	46,6		
Hôpital	19,4	18,4	18,5		
Mixte	51,6	31,3	34,8		
<b>Type d'exercice (%)</b>				0,08	69
Seul	15,0	38,0	34,6		
En association	75,0	55,7	58,6		
En retraite	10,0	2,5	3,7		
Autre	0,0	3,5	3,0		

<sup>a</sup> : chirurgie : générale, orthopédique et traumatologique, plastique, neurochirurgie, urologie, ORL, ophtalmologie

<sup>b</sup> : médecine interne, pneumologie, endocrinologie, oncologie, radiologie, dermatologie, cardiologie, hépato-gastro-entérologie, rhumatologie, microbiologie et épidémiologie des maladies infectieuses, pédiatrie, pédopsychiatrie, psychiatrie, gynécologie

La comparaison des caractéristiques entre les deux groupes, médecins ayant exercé dans l'humanitaire (MH) et médecins n'ayant pas exercé dans l'humanitaire (Non MH), montrait des groupes comparables selon sexe et âge. Pour la spécialisation, dans le groupe MH se trouvaient: médecine générale à 35,3%, spécialité chirurgicale à 26,5%, spécialité médicale à 23,5%. Dans le groupe non MH: spécialité médicale à 38,1%, médecine générale à 36,1%, spécialité chirurgicale à 8,8%.

51,6% du groupe MH exerçait en Mixte (=Cabinet libéral et Hôpital), 29,0% en Cabinet libéral, 19,4% à l'Hôpital. 50,3% du groupe non MH exerçait en Cabinet libéral, 31,3% en Mixte, 18,4% à l'Hôpital.

75% du groupe MH travaillait en association (contre 55,7% dans le groupe non MH), 15% seuls (contre 38,0%) et 10% étaient en retraite (contre 2,5%).

- **Les raisons de non-engagement humanitaire (Figure I).** Les raisons notées le plus souvent étaient le manque d'opportunité (61,4%) et le manque de temps (40,4%).

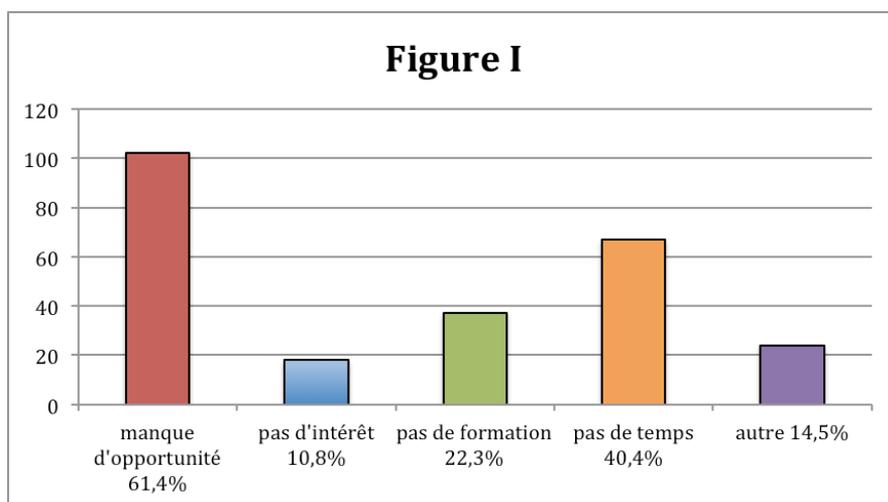


Figure I : raisons pour ne pas avoir fait d'action humanitaire (n=166)  
Autre : famille, santé, peur, manque d'information

- **Circonstances professionnelles et personnelles lors des Actions Humanitaires (AH).** La première AH a eu lieu pendant les études pour 55,9% des médecins, avant installation pour 2,9% et après installation pour 41,1%. L'âge était de <30 ans pour 57,5%, 30-49 ans pour 24,3% et 50-59 ans pour 18,2% des médecins. 28,6% étaient mariés. 22,9% avaient des enfants.

Lors des AH en général: 11,4% des médecins y ont participé lors des années de remplacement, 20,0% avant installation (en cabinet ou hôpital) et 57,1% après installation. 28,6% étaient mariés. 28,6% avaient des enfants.

100% des médecins travaillant seuls ont fait des AH pendant les études, contre 46,7% des médecins travaillant en association et 0,0% des médecins en retraite (p=0,08)

100% des médecins travaillant seuls ont fait des AH avant installation, contre 13,3% des médecins travaillant en association et 0,0% des médecins en retraite (p=0,01).

L'âge des médecins lors de la 1ère AH (p=0,05):

- groupe Seul : <30 ans pour 100%
- groupe En association : <30 ans pour 46,7%, 30-49 ans pour 20,0%, >50 pour 33,3%
- groupe En retraite : 30-49 ans pour 100,0%

42,9% ont fait une formation spécifique dans un domaine de la médecine humanitaire avant la 1ère AH, dont 50% en médecine tropicale (Figure II).

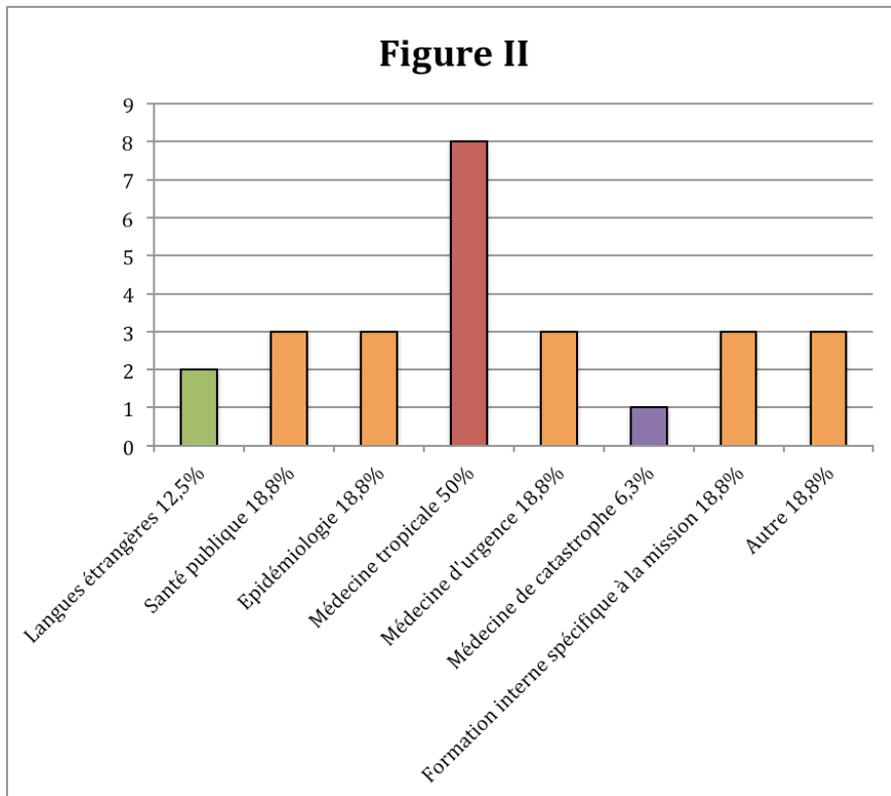


Figure II : type de formation (n=16)

- **Caractéristiques des AH.** La durée des AH était entre une semaine et un mois dans 48,6% des cas et entre 1-3 mois dans 17,1% des cas. 86,7% des actions à l'étranger étaient inférieures à 3 mois.

66,7% des médecins travaillant en Cabinet libéral ont réalisé des AH exclusivement en Europe, contre 50,0% des médecins travaillant à l'Hôpital et 0,0% des médecins travaillant en Mixte ( $p=0,001$ ).

45,5% des médecins partaient non accompagnés, 33,3% avec leur compagne/compagnon, 30,3% avec d'autres personnes, 9,1% avec leurs enfants.

- **Limites et difficultés des AH.**

Les raisons de refus ou d'arrêt de missions étaient pour 44,8% l'aspect familial, 20,7% l'aspect financier, 17,2% la situation politique ou de sécurité défavorable, 17,2% la difficulté physique ou maladie, 13,8% le désaccord avec l'organisation ou le responsable de la mission, 10,3% l'absence de remplaçant, 10,3% une mission mal organisée.

Les causes externes (mission mal organisée, politique, insécurité, désaccord) étaient notées par 100% des médecins du groupe Seul, par 27,3% des médecins En association et 50% des médecins En retraite ( $p=0,08$ ).

En fonction du type d'exercice ( $N=20$ ), la gestion d'absence était réglée ( $p=0,02$ ):

- pour les médecins travaillant Seul : fermeture dans 66,7% des cas, AH pendant temps libre (TL) 33,3%
- pour les médecins travaillant En association : associés et remplaçants 61,5%, AH pendant TL 38,5%
- pour les médecins En retraite : fermeture 50%, AH pendant TL 50%

En fonction du lieu d'exercice ( $N=31$ ), la gestion d'absence était réglée ( $p=0,10$ ):

- pour les médecins travaillant en Cabinet libéral : AH pendant TL dans 55,6% des cas, associés ou remplaçants 33,3%, fermeture 11,1%
- pour les médecins travaillant à l'Hôpital : AH pendant TL 100%
- pour les médecins travaillant en Mixte : associés ou remplaçants 53,8%, fermeture 23,1%, AH pendant TL 23,1%

Les conséquences financières négatives des AH sont jugées sur une échelle de 1 à 5 (1=absentes, 5=importantes) : en moyenne 2,9 pour le groupe Mixte, 1,8 pour le groupe Cabinet libéral, 1,3 pour le groupe Hôpital ( $p=0,02$ ).

- **Impact dans la décision de faire de la médecine humanitaire.** L'impact, noté sur une échelle de 1 à 5 (1=minime, 5=énorme), était en moyenne de:
  - 2,7 pour l'entourage familial
  - 2,5 pour l'entourage professionnel
  - 2,4 pour les études
  - 2,1 pour le pays d'origine

## **Enquête qualitative**

- **Caractéristiques des entretiens.** Sur les 19 entretiens (un médecin s'étant désisté), 15 se sont déroulés sur le lieu de travail des médecins, trois par téléphone, un au domicile. 16 entretiens se faisaient en français, trois en langue Luxembourgeoise ou Allemande, faute de maîtrise suffisante de la langue française.

- **Caractéristiques des médecins interviewés.** Parmi les 19 médecins, cinq ont fait des AH exclusivement en Europe (groupe « *Europe* ») et 14 ont fait de l'humanitaire hors Europe (groupe « *hors Europe* »).

Les caractéristiques des deux groupes sont comparables pour l'âge et la nationalité. Dans le groupe Europe, il y a moins d'hommes, moins de médecins mariés et avec des enfants, et plus de médecins généralistes.

L'exercice seul et en cabinet libéral est beaucoup plus représenté dans le groupe Europe.

## **Analyse des conditions au niveau MACRO (thèmes abordés: ONG, Finances, Politique, Sécurité).**

- **ONG.** Le choix de l'ONG la plus adaptée était important pour les médecins. Les forces des ONG seraient: grande ONG, bonne organisation, continuité des soins sur le long terme, projet structuré, formation avant départ, guidelines, possibilité de missions à court terme, critères de sélection du personnel, action adaptée aux besoins exprimés de la population cible de l'aide, recherche opérationnelle.

Les faiblesses portaient sur un manque d'information, de sécurité, de professionnalisme, d'encadrement et d'intégration, une concurrence entre les ONG sur le terrain et une déconnection du terrain de certaines ONG.

*« Moi je suis partie avec une petite ONG, où en partie en tout cas pour le côté médecine, il y avait un manque de compétence, là je pense que clairement je partirais (une autre fois) avec une ONG plus expérimentée et plus grande. »*

- **Finances.** Les médecins enquêtés approuvaient l'investissement et la politique d'aide du gouvernement luxembourgeois au développement.

Les moyens à disposition des ONG seraient parfois mal utilisés au niveau international. Pour les AH médicales qui ont lieu au Luxembourg, des médecins considéraient être souvent « limités au niveau des moyens ».

Concernant les finances du médecin partant en mission humanitaire, plus l'ONG était grande, plus il y avait une chance d'être indemnisé pour les frais de la mission, mais pour la plupart des médecins cette aide financière ne couvrait qu'à peine les frais.

Certains souhaitaient un soutien de la part des politiciens, une indemnisation pour l'argent perdu lors de l'absence au cabinet médical ou à l'hôpital.

Un médecin engagé à l'étranger a considéré l'aspect finances comme « catastrophe » pour son activité libérale.

« C'est plutôt quelque chose pour les gens qui ... ont une situation financière stable. Ce qui rend évidemment l'affaire difficile. »

Pour d'autres: « Pour un médecin cette question ne devrait pas se poser.»

«Si on veut absolument s'engager, les congés, l'argent, cela ne compte plus. »

- **Politique.** Un médecin a considéré qu'il y a du changement positif, qu' « il y a plus de structuration, plus de standardisation ».

Pour la plupart, le soutien des acteurs sur le terrain du volet « médecine humanitaire » ne serait pas donné, en pénalisant les finances et les congés. « Ce n'est pas une priorité dans leur agenda »

Certains émettaient le souhait de projets « selon les besoins exprimés » de la population concernée et citaient un manque d'engagement et de reconnaissance des gouvernements des pays bénéficiaires de l'aide.

Des médecins engagés au Luxembourg voyaient des possibilités de développement du travail des ONG et du ministère et exprimaient un besoin de plus de soutien de la part des autorités, au niveau des réglementations. Certains considéraient qu'il y a des « failles dans notre système social » et un besoin de « prise de conscience et d'avouer que cela existe ».

Un médecin engagé sur le terrain international considérait que « le plus pauvre de notre pays est encore plus riche que les gens là-bas. »

- **Sécurité.** Pour les médecins interrogés, la sécurité était souvent un « problème », « risque », « pas garantie » ; elle « n'a pas été donnée. ».

Pour d'autres: « il y a toujours des risques », « aussi en travaillant ici ». Pour la plupart, les problèmes de sécurité dépendaient aussi de la destination de la mission.

Au sujet d'organisations : « Ils ne sont même pas au courant de ce qu'il en est des problèmes de sécurité là-bas. », « L'ONG faisait un maximum pour la sécurité. », « leur action est devenue plus restreinte » à cause des problèmes de sécurité sur place.

A part les risques médicaux, le risque le plus redouté était la violence en direction des humanitaires, comme le bombardement d'hôpitaux. Pour un médecin actif sur le terrain de conflits armés : « *pour moi c'est fini* »

« *Dans l'humanitaire, il y a une nette régression, par le manque de protection des gens qui sont sur le terrain.* »

Pour un médecin engagé au Luxembourg : « *Je pense que j'ai eu plus peur dans ma vie professionnelle habituelle que dans le contact avec les personnes démunies.* ».

### **- L'intégration de la médecine humanitaire dans la culture luxembourgeoise.**

Un médecin trouvait que, en dehors de ceux qui travaillent en médecine humanitaire, « *le focus semble définitivement être sur d'autres choses* ».

Pour plusieurs médecins engagés à l'étranger, ils étaient d'accord qu'« *il y a très peu de médecins au Luxembourg qui partent.* », « *il reste tout à faire* », il y a des « *milieux qui travaillent entre eux* », ou *c'est en fonction des « générations ou tranches d'âge ».*

La médecine humanitaire aurait une « *place marginale* » au Luxembourg.

Plusieurs médecins proposaient de « *sensibiliser les gens* » et notaient une baisse du bénévolat.

Pour les médecins engagés au Luxembourg dans la médecine humanitaire-sociale, celle-ci y avait sa place, « *s'est positionnée* », même s'il y a « *encore beaucoup à faire* ». « *Il y a des gens qui du point de vue médical n'ont pas le suivi médical dont ils ont besoin.* »

### **Analyse des conditions MESO (thèmes abordés : Conditions professionnelles, Formation, Etudes).**

**- Conditions professionnelles.** Les conditions professionnelles étaient plus fréquemment abordées par le groupe hors Europe.

Pour un médecin engagé au Luxembourg : « *c'est une étape de ma vie professionnelle, ce sera l'étape de ma retraite aussi.* » Plusieurs ont considéré le moment juste après les études et avant l'installation définitive propice à un départ à l'étranger. « *C'était un bon moment au niveau du timing, de le faire à ce moment de la carrière.* »

Pour un médecin: « *c'est absolument nécessaire de ne pas travailler seul, mais plutôt en groupe ou salarié pour pouvoir partir.* » Pour un autre, cela « *a en partie motivé ma décision de ne pas faire de la médecine libérale, mais de travailler dans un hôpital publique* ». Le temps limité des congés disponibles était perçu comme « *grosse contrainte* ».

La plupart estimaient qu'il faut avoir un bon soutien organisationnel au

Luxembourg. Un médecin a souligné le soutien de la part de l'hôpital : « à l'endroit où je commençais à travailler, cela ne leur posait pas de problème »  
Plusieurs notaient le soutien des collègues de travail, par exemple : « Dans notre contrat, on était d'accord que le groupe soutienne les initiatives individuelles. »

- **Formation.** Pour les spécialités médicales et surtout les médecins généralistes, une formation en médecine tropicale était la plus citée et parfois considérée comme « *Indispensable* », « *Absolument nécessaire* ».

Pour les spécialités chirurgicales ou anesthésistes, la majorité considérait que les actions sur le terrain sont « *tellement spécifiques de leur spécialité* » qu'une formation particulière n'est pas nécessaire. Leur parcours et expérience professionnelle et un « *savoir chirurgical large* » étaient plus importants.

Les médecins engagés au Luxembourg considéraient une formation spécifique comme non nécessaire ; pour un médecin « *ce serait magnifique* ».

- **Etudes.** Un quart des médecins interrogés avait participé à une AH pendant les études.

« *Suite à mon expérience en tant qu'étudiant, c'était pour moi clairement un objectif de poursuivre la médecine humanitaire plus tard.* »

Un médecin notait qu'à son université en Belgique, on « *insistait beaucoup sur l'engagement auprès des populations défavorisées* » et il y avait la possibilité de faire des stages dans des pays en voie de développement.

Un autre médecin (études en Allemagne) disait avoir « *beaucoup travaillé dans l'humanitaire à l'époque à l'université* » et que « *C'est là qu'a commencé mon intérêt pour la médecine humanitaire.* ».

Pour plusieurs autres médecins : « *Ce n'est pas quelque chose qui a ses racines dans les études.* »

Plusieurs disaient qu'il n'y a pas de sensibilisation des étudiants.

### **Analyse des conditions MICRO (thèmes abordés : Famille, Motivations, Compétences personnelles).**

- **Famille.** Le fait d'avoir de la famille, était souvent considéré être « *difficile à concilier* », une « *faiblesse* », surtout pour l'engagement à l'étranger, à cause de l'absence prolongée et l'insécurité.

Un médecin engagé au Luxembourg dans l'humanitaire social précisait : « *Je ne sacrifie pas ma famille.* ».

Un médecin racontait que « *c'est tout à fait possible* » de partir en famille en mission humanitaire, pour des destinations sans problème de sécurité majeur, et en cas de « *missions bien pointues* ».

Les encadrés suivants présentent les items les plus souvent cités, en terme de motivations pour le premier et de compétences à développer pour le deuxième.

Les **motivations** pour partir étaient:

Volonté d'aider  
Idéalisme  
Vocation  
Conviction  
Utilité  
Être dans une médecine sans l'aspect financier  
Mettre son savoir au profit des gens, partager ses compétences  
Influence de collègues ou de personnes connues du monde humanitaire  
Le goût de l'aventure  
Rêve de partir au tiers monde  
Découvrir un autre pays et une autre culture, besoin d'ailleurs  
Echange avec d'autres gens  
Plus apprécier sa propre vie  
Ouverture d'esprit  
Développer des compétences comme médecin  
Confirmation de soi-même

Beaucoup d'enquêtés parlaient de la reconnaissance des patients, de leur entourage personnel et professionnel, surtout comme suite des AH. L'apport au niveau professionnel concernait le partage et l'échange avec d'autres collègues et l'expérience en équipe. Certains y ont fait des amis.

Au niveau des **compétences personnelles** nécessaires à un engagement en médecine humanitaire, les médecins parlaient de:

Altruisme  
Idéalisme  
Empathie  
Donner son temps  
Ouverture d'esprit  
Être sensible pour d'autres cultures  
Résistance physique et psychique  
Savoir gérer l'échec, la frustration, les limites de l'aide  
Être résistant au stress et raisonnable au niveau de ses exigences  
Conscience de l'image qu'on donne en tant que médecin  
Avoir de l'imagination, se débrouiller  
Capacités d'adaptation (au départ et au retour)  
Capacité de communication, de prise de décisions  
Avoir du courage, le sens de l'aventure  
Suivre les règles de l'organisation pour sa propre sécurité  
Modestie  
Bien se préparer  
Être polyglotte

#### **4- DISCUSSION**

Notre enquête a permis de recenser les points de vue des médecins sur l'importante question de la médecine « humanitaire » et de son développement possible au Luxembourg.

Malgré les limites de notre méthode, sur lesquelles nous reviendrons plus tard, il nous a été possible de réaliser une première enquête au Luxembourg. Nous avons récolté des données fort pertinentes pour comprendre quelles conditions sont nécessaires pour exercer la médecine humanitaire tout en exerçant son métier de médecin au Luxembourg.

##### **Au niveau MACRO**

Le sujet de la médecine humanitaire sous l'angle des conditions nécessaires à son exercice est peu abordé dans la littérature. L'étude a permis d'éclairer les conditions favorables à son déploiement.

Le choix de l'organisation la plus adaptée à la situation et les attentes du médecin sont primordiaux. Le Luxembourg dispose d'une offre diversifiée au niveau de ces organisations, mais le type d'organisation recommandée par beaucoup de médecins semble être une grande organisation internationale expérimentée avec du professionnalisme, des compétences, des moyens financiers, une durée de mission courte.

Le sujet des finances est souvent évoqué négativement et peut être un obstacle à l'implication et un critère d'arrêt dans l'engagement humanitaire pour certains médecins.

Au niveau politique, le gouvernement luxembourgeois est favorable à l'engagement humanitaire et investit des moyens, mais les médecins considèrent qu'il n'y a pas forcément assez de soutien des acteurs sur le terrain. Les médecins souhaitent un cadre plus favorable : des possibilités d'absence, de congé, de finances adaptées à leur engagement dans l'humanitaire. Le soutien des gouvernements étrangers est important.

Il faudra trouver les bons interlocuteurs expérimentés sur le terrain pour faire un lien avec les politiciens et essayer d'établir des projets communs.

La sécurité sur le terrain est primordiale. La violence contre les humanitaires représente une nouvelle dimension tragique dans le parcours des médecins engagés sur des terrains de conflits. Les structures humanitaires ne sont plus respectées. Certains médecins engagés se voient contraints de renoncer, faute de sécurité sur place. Ce problème, de nature géopolitique, ne pourra être résolu par les ONG.

La médecine humanitaire semble avoir trouvé une place au sein de la culture luxembourgeoise, aussi bien au niveau politique que parmi les médecins, bien que limitée, souvent par manque de sensibilisation.

### **Au niveau MESO**

Concernant les pratiques professionnelles, l'étude a permis de confirmer les critères retrouvés dans la littérature et de les compléter.

Les conditions professionnelles font que pour la plupart des médecins interrogés, l'exercice libéral ou l'exercice seul est défavorable à un engagement humanitaire, surtout sur le terrain international. C'est une question de trouver le bon moment et ainsi pour la plupart des médecins travaillant seuls, les actions humanitaires ont eu lieu aux deux extrêmes de la vie professionnelle, avant l'installation ou en retraite. Le mode de travail conditionne donc le mode d'engagement. Le soutien des collègues est d'une importance non négligeable. Être salarié représente un contexte plus protégé au niveau des finances et des congés. L'organisation de l'absence y est favorable à un engagement humanitaire à l'étranger.

Une bonne formation de base et une expérience professionnelle sont nécessaires pour être sélectionné par une ONG et pour être efficace sur le terrain,

surtout pour les chirurgiens. En fonction de la spécialité, il y a un intérêt à faire des formations complémentaires. C'est souvent exigé de la part des ONG et jugé nécessaire par la plupart des médecins de l'étude. Pour les missions sur le terrain étranger, une bonne connaissance en médecine tropicale semble indispensable pour les spécialités médicales, surtout en médecine générale.

Le temps est aussi un critère non négligeable. Pour que l'opportunité se présente, il y a nécessité de plus de sensibilisation aussi bien de la part des ONG que des autres acteurs. La majorité des médecins non-engagés en humanitaire l'ont justifié par le manque d'opportunité. Ceci étonne, puisqu'en médecine humanitaire il y a des besoins dans de nombreux domaines médicaux différents.

Pour les études, il n'y a pas de choix particulièrement favorable à faire pour permettre un engagement, sauf peut-être s'informer si l'Université choisie en offre l'opportunité.

### **Au niveau MICRO**

La situation familiale est un facteur décisif. Le fait d'avoir des enfants rend l'engagement plus difficile, par l'absence prolongée ou répétée et l'aspect sécurité. Le soutien de la famille est primordial dans ce cas.

La forte motivation est indispensable, ainsi que l'idéalisme et l'altruisme. L'état d'esprit de départ doit comprendre une envie du don de soi et une volonté d'engagement auprès de celui qui est dans la souffrance. Une volonté d'apprendre à connaître d'autres cultures et d'autres gens semble aussi une caractéristique sine qua non.

La personnalité et le caractère du médecin doivent être compatibles avec les défis de la mission, pour être utile et efficace. Une bonne résistance physique et psychique est nécessaire.

### **Les caractéristiques de la population de médecins qui pratiquent la médecine humanitaire.**

Il s'agit plutôt de personnes altruistes, qui sont prêtes à gérer des difficultés, et aiment la différence ou l'échange avec des gens de différentes origines et cultures. Notre étude montre que les médecins qui s'engagent, sont issus de toute nationalité et pays d'études confondus, de tous âges, aussi bien les femmes que les hommes. La plupart sont mariés et ont des enfants, même si leur engagement humanitaire a souvent lieu avant d'avoir des enfants.

Les spécialisations sont de tout type, mais les spécialités chirurgicales y sont plus représentées que chez les médecins non engagés. Tous les lieux et types d'exercice sont représentés, mais la majorité est installée en association et a au moins un encrage à l'hôpital.

### **Les motivations des médecins pour s'engager en médecine humanitaire.**

L'expérience de personnages connus du monde humanitaire ou de gens de

l'entourage personnel peut motiver à prendre la direction de la médecine humanitaire.

Les raisons invoquées sont de « vouloir aider, de mettre son savoir au profit des gens qui en ont besoin et de se rendre utile ».

Il y a aussi des raisons plus personnelles : partir pour l'aventure, la découverte, le besoin d'ailleurs, en profiter pour développer des compétences personnelles ou médicales. Partir pour des raisons strictement personnelles ne semble pas propice à une bonne expérience et ne remplit pas l'objectif de la médecine humanitaire.

## **Limites de l'étude**

### *Biais de puissance et représentativité*

La prévalence de médecins humanitaires présents dans l'étude n'est probablement pas représentative de la population générale, mais surestimée, compte-tenu du recrutement auprès des ONG. Ceci limite la validité externe des résultats. Ce recrutement était pourtant nécessaire pour augmenter la participation au projet et aboutir à des résultats significatifs.

### *Biais de sélection*

En recrutant auprès d'associations de formation continue, l'intérêt de la formation a pu être surestimé. Le recrutement par téléphone n'est pas anonyme et peut influencer les réponses.

### *Biais d'interprétation*

Les données manquantes dans la partie quantitative et le manque d'expérience en entretien et analyse qualitative ont pu limiter la validité interne des résultats.

### *Biais lié à l'enregistrement vocal des entretiens et aux conditions d'entretien*

Certains médecins ont commencé à développer les sujets sensibles à leurs yeux une fois l'enregistreur éteint. Il est possible que certains médecins aient essayé de donner les réponses censées être attendues, influencés par un enquêteur non expérimenté. Les conditions d'entretiens étaient parfois difficiles selon les médecins interrogés : manque de temps, pression du travail, appels téléphoniques, maîtrise limitée de la langue française.

Afin de donner une dimension pratique à notre travail de recherche, nous proposons ci après un bref guide qui est le produit de notre réflexion et constitue une synthèse des éléments clés réunis dans notre étude. Il se focalise principalement sur les dimensions micro et meso de notre étude, sur lesquelles les acteurs peuvent le plus facilement agir.

# Guide pratique pour l'exercice de la médecine humanitaire

---

## **Avant l'engagement**

1. Grande motivation : posez-vous la question du pourquoi.
2. Information : trouvez des médecins qui ont de l'expérience sur le terrain.
3. Timing : commencez le plus tôt à vous y intéresser, pour faire des choix professionnels et pour trouver le moment le plus adapté dans votre vie professionnelle et personnelle.
4. Choix : trouvez l'organisation proposant la formule la plus adaptée à votre situation professionnelle et familiale et informez-vous bien sur leurs objectifs et façon de travailler.
5. Préparation du départ : trouvez la formation à suivre pour être bien préparé.
6. Soutien : assurez-vous du soutien de votre entourage professionnel et familial pour l'organisation de votre absence.
7. Préparation du retour : sachez qu'il y a un « après la mission », il ne faut pas négliger le retour.

## **Sur place**

8. Modestie : intégrez-vous et adaptez vos compétences au terrain.
9. Flexibilité : sachez que tout ne va pas se passer comme prévu, l'expérience dépend de votre capacité et volonté d'adaptation.

## **Au retour**

10. Choc culturel : tout le monde ne va pas comprendre ce que vous avez vécu. Entourez-vous de personnes qui vous comprennent et donnez-vous le temps de vous intégrer à nouveau.

## **Perspectives**

La plupart des médecins étaient satisfaits et peut-être aussi fiers de partager leur expérience dans le cadre de l'enquête.

Il s'agit d'une étude originale dans le domaine de la santé publique, puisque peu de travaux ont traité ce sujet et sous cet angle.

Notre étude permet de produire des axes de réflexions pour l'action des ONG et des politiques. Elle a aussi eu pour objectif de clarifier le processus d'engagement des médecins. Il est important d'avoir mené ce travail au Luxembourg ; les ONG sont intéressées et en lien avec les financeurs politiques pour améliorer leur intervention.

On ne peut pas généraliser tous les aspects, considérés favorables à un engagement en médecine humanitaire. Ce dernier renvoie à la situation de chaque médecin, qui, si la motivation et l'idéalisme dépassent les aspects défavorables, peut décider de ne pas tenir compte de certains critères défavorables et finira bien par s'engager.

## Références:

- 1) OMS | Santé et droits de l'homme [Internet]. WHO. [Cité le 11 jan 2017]. Disponible sur <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs323/fr>>
- 2) Comité international de la Croix-Rouge [Internet]. Comité international de la Croix-Rouge. 2015 [Cité le 24 fév 2016]. Disponible sur <<https://www.icrc.org/fr>>
- 3) Brauman R. La médecine humanitaire. 2ème ed. Paris : Presses universitaires de France; 2010. 126 p. (Que-sais-je ? : 3844).
- 4) Bronfenbrenner U. The Ecology of Human Development: experiments by nature and design. Harvard University Press; 2009. 349 p.
- 5) Congé de coopération au développement [Internet]. [Cité le 18 mar 2016]. Disponible sur <<http://www.benevolat.public.lu/fr/espace-benevole/conges/conge-cooperation-developpement/index.html>>
- 6) Critères généraux [Internet]. Médecins Sans Frontières Luxembourg. 2016 [Cité le 28 nov 2016]. Disponible sur <<https://msf.lu/fr/nous-rejoindre/partir-sur-le-terrain/criteres-generaux>>
- 7) Chirurgien Orthopédique [Internet]. Médecins Sans Frontières Luxembourg. 2016 [Cité le 28 nov 2016]. Disponible sur <<https://msf.lu/fr/metiers/chirurgien-orthopedique>>
- 8) Chaudesaygues E. Première mission humanitaire à l'étranger: difficultés rencontrées et risques psychologiques pour les médecins [Thèse de médecine]. [Lyon]: Université Claude Bernard; 2014.
- 9) Rowson et al. The evolution of global health teaching in undergraduate medical curricula. Glob Health. 2012;8:35.
- 10) Vanbelle C. L'engagement humanitaire du corps médical: besoins et offres de formation spécifiques [Thèse de médecine]. [Grenoble]: Université Joseph Fourier; 2007.
- 11) Coconnier M-LL, Pommier B. L'action humanitaire. 2e édition. Paris: PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE - PUF; 2012. 127 p.

- 12) BERBÉ C. MEDECINE GENERALE EN CABINET LIBERAL ET ACTIONS HUMANITAIRES Etude descriptive auprès des médecins généralistes de Meurthe-et-Moselle exerçant en cabinet libéral. [Thèse de médecine]. Université Henri Poincaré Nancy 1; 2008.
- 13) MSF.lu - Partir en mission [Internet]. [Cité le 17 mar 2016]. Disponible sur <<http://www.msf.lu/sengager/partir-en-mission.html>>
- 14) Pezzella AT. Volunteerism and humanitarian efforts in surgery. *Curr Probl Surg.* 2006;43(12):848–929.
- 15) Caldron et al. A systematic review of social, economic and diplomatic aspects of short-term medical missions. *BMC Health Serv Res.* 2015;15:380.
- 16) Pascal Dauvin, Johanna Siméant. Le travail humanitaire, Les acteurs des ONG, du siège au terrain [Internet]. [Cité le 14 mar 2016]. Disponible sur <<http://www.pressesdesciencespo.fr/fr/livre/?GCOI=27246100382230>>
- 17) Le site Internet du Collège Médical [Internet]. [Cité le 27 mar 2016]. Disponible sur <<http://www.collegemedical.lu/Fr/Professionnels/default.asp?ABC=A>>
- 18) Rapport général sur la sécurité sociale au Grand-Duché de Luxembourg 2013 [Internet]. [Cité le 1 déc 2016]. Disponible sur <<http://www.sante.public.lu/fr/publications/r/rapport-general-securite-sociale-gdl-2013/index.html>>
- 19) Google Forms – Formulaire et enquêtes, simples pour tous [Internet]. [Cité le 19 jan 2017]. Disponible sur <[gsuite.google.fr/intl/fr/products/forms/](https://gsuite.google.fr/intl/fr/products/forms/)>
- 20) Data Analysis and Statistical Software | Stata [Internet]. [Cité le 19 jan 2017]. Disponible sur <<http://www.stata.com>>
- 21) NVivo qualitative data analysis software | QSR International [Internet]. [Cité le 19 jan 2017]. Disponible sur <<http://www.qsrinternational.com>>



# **Le Psychotraumatisme chez l'adulte: de la neurobiologie à la prise en charge thérapeutique**

## **The adult psychological trauma: from neurobiology to therapy**

Le Saint L

Clinique des Troubles Emotionnels. Centre Hospitalier de Luxembourg

Correspondance :  
Dr Laurent LE SAINT, M.D.  
Psychiatre-Psychothérapeute-FMH  
CHL- Clinique des troubles Emotionnels  
4, rue Ernest Barblé  
L-1210 Luxembourg  
Email : lesaint.laurent@chl.lu

### **Abstract:**

Psychological trauma has existed since the origin of mankind. Current research in neurobiology enables a pathophysiological demonstration of the necessary steps that lead to a psychological trauma. Being confronted with a traumatic event leads to biological and psychological responses, aimed at ensuring survival and adaptation, which develop without deliberate control or intervention from the person. These responses are adaptative, but a minority might take a clinical pictural of exceeded stress and can be the beginning of a pathological evolution such as post-traumatic stress disorder (PTSD). The risk will depend on the type of event along with its context. It is important to identify risk factors. Treatment of psychological trauma is specific and represents a major issue for public health

### **Résumé:**

La notion de traumatisme psychique est retrouvée dès l'origine de l'humanité. Les recherches actuelles en neurobiologie permettent une illustration physiopathologique des étapes nécessaires à la constitution du traumatisme

psychique.

La confrontation à un évènement traumatique entraîne ainsi des réactions biologiques et des réponses psychologiques destinées à la survie et à l'adaptation, qui se développent sans l'intervention ni contrôle délibéré de la personne.

Ces réponses sont adaptatives, mais elles prennent pour une minorité la forme clinique d'un stress dépassé et peuvent être le prélude à une évolution pathologique telle que l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Le risque est fonction du type d'évènement et du contexte. Le repérage de facteurs de risque est primordial.

La prise en soins du traumatisme psychique est spécifique. Elle représente par ailleurs, un enjeu majeur de santé publique.

### **Mots clefs:**

comorbidité, état de stress post-traumatique, neurobiologie, pharmacothérapie, psychothérapie, réviviscence, stress, traumatisme psychique.

### **Key-Words:**

comorbidity, posttraumatic stress disorder, neurobiology, pharmacotherapy, psychotherapy, reexperiencing avoidance, stress, psychotraumatism.

## **1- INTRODUCTION**

La notion de traumatisme psychique est retrouvée dès l'origine de l'humanité, principalement par les victimes de guerre, de catastrophes naturelles, d'accidents, et de criminalité. C'est à la fin du 18<sup>ème</sup> siècle et au début du 19<sup>ème</sup> siècle qu'apparaissent les premières observations scientifiques <sup>(1)</sup>. Chemin faisant, les connaissances sont enrichies par plusieurs psychiatres tels que Kraepelin, Oppenheim, Janet, Breuer, Freud suite à leurs réflexions sur les processus psychiques mis en jeu dans les réactions traumatiques. Ils en initient les premiers traitements psychothérapeutiques.

C'est au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, que l'intérêt pour le psychotraumatisme connaît un essor majeur. Les guerres favorisent un terrain d'études théoriques et d'expérimentations pratiques <sup>(2,3)</sup>.

En 1980, la 3<sup>ème</sup> version de la classification américaine des troubles mentaux (DSM 3), introduit dans sa nosographie des troubles anxieux, le diagnostic d'Etat de Stress Post-Traumatique.

Depuis les années 2000, les scientifiques de par le développement des techniques d'investigations successives en neuro-imagerie et en neurobiologie, vont développer leurs recherches et accélérer les connaissances du traumatisme psychique.

Parallèlement, les thérapeutes, principalement psychologues et psychiatres, vont affiner leurs techniques de prise en soins d'une part dans les réactions aiguës et d'autre part, dans la prévention de séquelles à long terme de l'évènement traumatique.

La 5<sup>ème</sup> version du DSM-V publiée en 2013, catégorise spécifiquement « les troubles liés aux traumatismes et au stress » où sont inclus notamment l'état de stress post traumatique (ESPT) et le trouble de stress aigu<sup>(4)</sup>.

Les études épidémiologiques montrent que l'exposition à un évènement potentiellement traumatogène est fréquente au cours de la vie, estimée à 60% voire 90 % selon les études nord-américaines<sup>(5,6)</sup>, et autour de 30 % en France<sup>(7)</sup>. Si l'apparition de symptômes psychotraumatiques transitoires d'intensité variable est constatée très fréquemment à la suite d'un évènement stressant chez des personnes exposées, l'évolution vers un syndrome psychotraumatique semble par contre, ne concerner qu'une minorité d'entre elles<sup>(5,6)</sup>.

L'article aborde successivement la neurobiologie, la clinique et la prise en soins du psychotraumatisme.

## **2- NEUROBIOLOGIE DU PSYCHOTRAUMATISME**

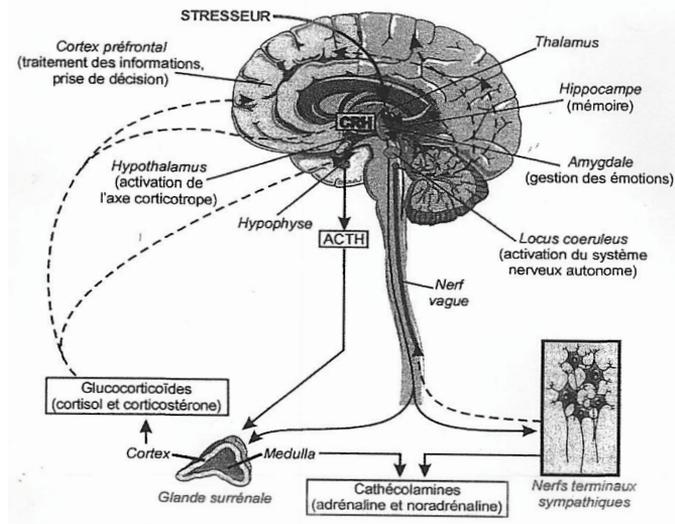
Historiquement, Hans Selye a mis en évidence au début du XX<sup>ème</sup> siècle, le rôle central de l'axe hypothypophyse-cortex surrénal, dans la réaction d'adaptation à l'adversité. La réaction adaptative inclut les réponses sympathiques et hormonales, l'origine de la libération hormonale se trouvant dans la glande hypophyse<sup>(8)</sup>. Il développe « le syndrome général d'adaptation » à un agent stressant, identifiable grâce aux séquelles que cet agent laisse sur la santé des sujets.

Il en décrit 3 étapes :

- Une réaction initiale d'alarme (augmentation de l'activité de l'axe Hypothalamo-Hypophysaire-Surrénales),
- Une réaction de résistance (réponses biologiques de l'organisme aux agents de stress atteignent un état d'équilibre, avec disparition des symptômes manifestes de stress),
- Une phase d'épuisement (stress chronique): les agents stressants sont toujours actifs et les défenses de l'organisme sont réduites. Des symptômes liés à l'état de stress réapparaissent. Le stress prolongé peut produire une maladie physique ou mentale.

Suite aux travaux de Selye, des études sur la biologie du stress aigu ont permis de préciser les mécanismes cellulaires et cérébraux intervenant lors de cette réaction<sup>(9,10)</sup>.

La réponse d'un sujet à un agent stressant requiert un changement immédiat de son comportement au moment du stress, mais aussi une aptitude à mémoriser et intégrer l'information nouvelle portée par cet agent afin de répondre de façon efficace à des demandes similaires à l'avenir. Cet objectif est atteint grâce à la modulation du fonctionnement neuronal de différentes structures du SNC qui contrôlent la prise de décision, l'apprentissage et la mémoire, ainsi que par les réponses autonomes (systèmes nerveux sympathique et parasympathique) et hormonales (axe hypothalamus-Hypophyse-Surrénales) <sup>(11)</sup>.



**Principaux médiateurs et structures cérébrales impliqués dans la réponse du stress aigu**  
Figure I (11 bis)

Lors du psychotraumatisme, l'état de stress entraîne une hypersécrétion de l'hormone glucocorticoïde qui active l'hippocampe et en perturbe les fonctions dont celle de l'encodage des informations temporo-spatiales <sup>(12)</sup>.

Les mécanismes neurobiologiques et neurophysiologiques impliqués dans le psychotraumatisme concernent des structures cérébrales impliquées dans la mémoire et la réponse à l'évènement traumatique, notamment le système limbique:

- L'amygdale à l'origine des réponses émotionnelles,
- L'hippocampe qui traite, stocke et recherche les souvenirs et les apprentissages.

La confrontation traumatique entraîne l'hyperactivité de l'amygdale, responsable d'un état de stress représentant un risque vital neurologique et cardiovasculaire. Aussi, le cerveau met en place des mécanismes de sauvegarde consistant à isoler l'amygdale à l'origine de la réponse émotionnelle. La déconnexion du circuit émotionnel se réalise par la libération d'endorphines et antagonistes des récepteurs N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) du système glutamatergique. Le

souvenir traumatique reste durablement figé avec sa charge émotionnelle dans le système amygdalien, en absence de traitement spécifique.

La réminiscence du souvenir est rappelée pour toute situation ou vécu évoquant le traumatisme et recrée une réponse émotionnelle inadéquate par le cortex et l'hippocampe en lien à des signaux paradoxaux venant du thalamus et du cortex sensoriel et sensitif les informant d'une situation banale ; l'amygdale envoie au cortex des informations émotionnelles en lien au souvenir traumatique <sup>(13)</sup>.

Lors de situations émotionnelles extrêmes, l'amygdale, alors hyperactive, inhibe progressivement l'hippocampe. Ainsi, le seul souvenir enregistré est celui que l'amygdale est capable d'encoder: les éléments marquants de la scène, et les ressentis émotionnellement associés.

La peur conditionnée est le modèle neurobiologique le plus étudié en psychotraumatologie. L'amygdale est impliquée pour la mémoire affective et les réponses émotionnelles. L'hippocampe intervient dans l'extinction des réponses conditionnées en replaçant les événements traumatiques dans leur contexte. Enfin, l'hippocampe et les cortex préfrontal et cingulaire antérieur ont une action pour l'extinction de l'activité de l'amygdale <sup>(14)</sup>.

### Evènement stressant (figure II)

Il est d'abord traité par la voie rapide, allant du Thalamus à l'amygdale, laquelle déclenche une réponse émotionnelle et mobilise les défenses de l'organisme en activant l'axe hypothalamo-hypophysaire et le système nerveux autonome (adrénaline et glucocorticoïdes). De façon concomitante, la voie lente (cortex préfrontal et cingulaire, hippocampe) replace l'évènement dans son contexte et régule la réponse émotionnelle <sup>(15)</sup>.

### Evènement traumatique (figure III)

Il se produit un court circuit de la voie lente qui ne module plus l'hyperactivité amygdalienne et génère la dissociation péri-traumatique <sup>(15)</sup>.

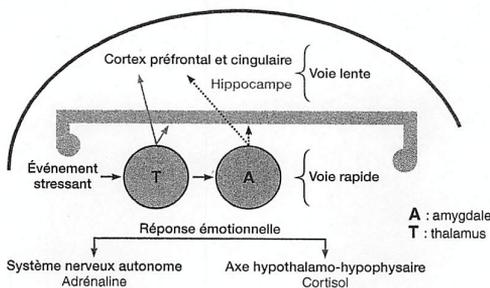


Figure II <sup>(15)</sup>

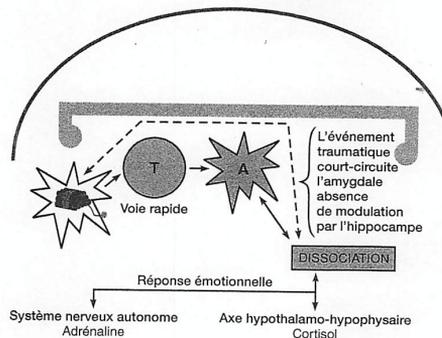
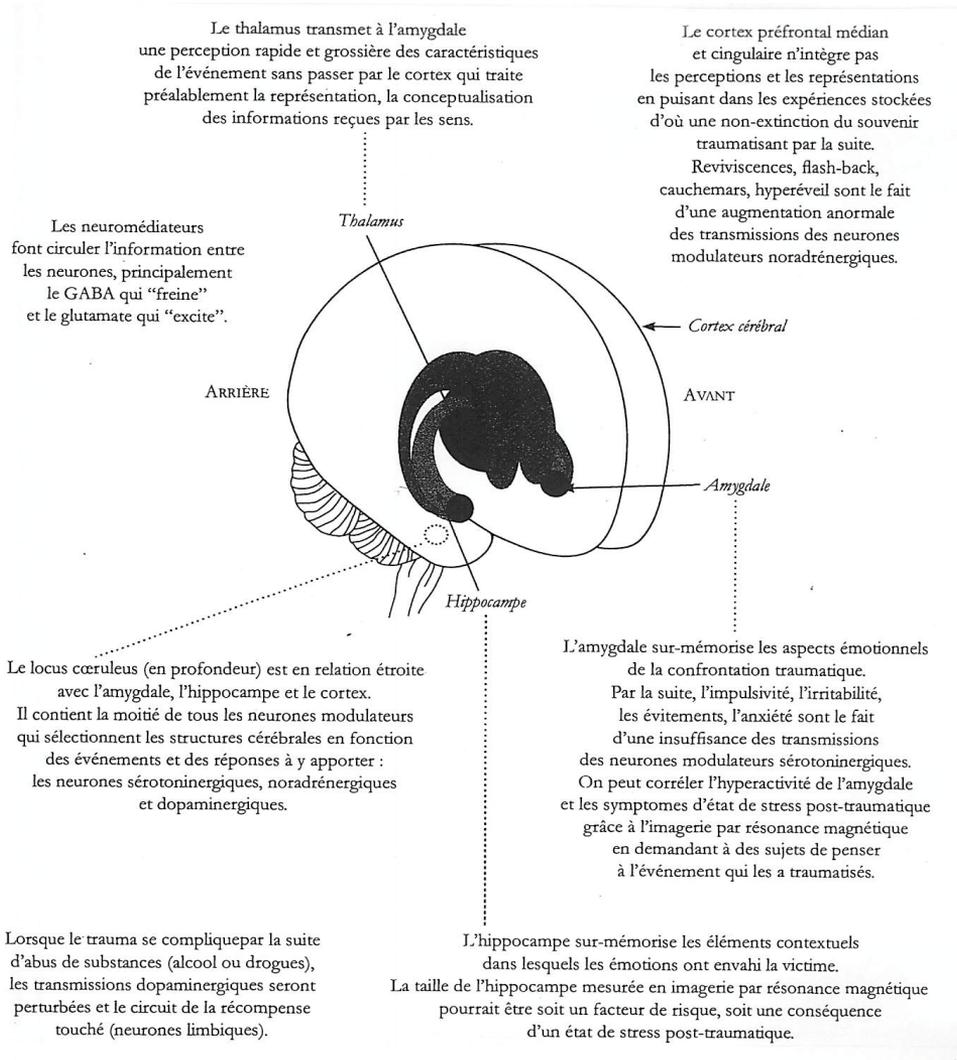


Figure III <sup>(15)</sup>



**Localisation schématique de structures du cerveau impliquées dans le traumatisme psychique, trouble de la mise en mémoire lors de l'évènement traumatisant et trouble du rappel mnésique lorsque l'état de stress post-traumatique est installé <sup>(16)</sup>.**

Sur le plan cognitif, le faible encodage de la représentation contextuelle en raison d'une atrophie de l'hippocampe a pour conséquence la décontextualisation du souvenir traumatique lors de son rappel, ne la rendant plus accessible qu'au travers de flash-backs ou de cauchemars réactualisant la menace imminente de l'évènement traumatique <sup>(17)</sup>.

En ce qui concerne les souvenirs autobiographiques, ils sont récupérés de deux façons: par les processus top-down intentionnels, contrôlés qui reconstruisent le souvenir et le replacent dans son contexte ou des processus bottom-up automatiques à partir de détails sensoriels et qui nécessitent une étape supplémentaire pour construire le souvenir dans son entier. L'hypothèse est que c'est cette étape qui serait touchée lors d'un état de stress post-traumatique <sup>(18)</sup>. L'altération de la mémoire autobiographique expliquerait la réminiscence involontaire et intrusive de l'évènement traumatique sous forme de flash-back et de cauchemars.

Outre les dérèglements biologiques liés au traumatisme, des anomalies antérieures au trauma (maltraitements de l'enfance avec conservation d'une hypersécrétion de catécholamines à l'âge adulte, par exemple) seraient aussi des facteurs de vulnérabilité lorsqu'une personne est confrontée à une situation traumatique <sup>(19)</sup>.

### **3- DÉFINITION, CLASSIFICATION ET CARACTÉRISTIQUES DES TRAUMATISMES PSYCHIQUES**

Le traumatisme, de sa racine grecque *traumatismos*, désigne la blessure avec effraction.

Il renvoie aux conséquences d'un évènement, qui par son incursion et son intensité, vont produire des effets sur le psychisme de l'ordre du choc dans un premier temps et de l'inscription durable dans un second temps <sup>(20)</sup>.

Au niveau psychique, le traumatisme est un évènement soudain et violent qui menace brutalement l'intégrité psychique d'un individu, qui se trouve alors débordé par ses capacités habituelles d'élaboration. Ainsi, le traumatisme n'est pas l'évènement, mais l'effet qu'il produit au niveau du psychisme de la victime. L'évènement peut être d'origine intentionnelle / humaine (viol, agression, attentats, guerre, ...) ou non (catastrophe naturelle, accident, ...). Il peut être ponctuel et limité ou au contraire, s'inscrire dans la durée. Il peut avoir une composante traumatogène (apparition de troubles) ou non <sup>(21)</sup>.

#### Les différents types de traumatismes psychiques

- Traumatismes de type I, II et III:

- Traumatisme de type I: évènement unique, soudain, inattendu qui présentant

un commencement net et une fin précise (agression, accident, catastrophe naturelle, hold-up, incendie, attentat isolé, ...) <sup>(22)</sup>,

- Traumatisme de type II: répétition de l'évènement à l'origine des troubles, présent constamment ou menace de se reproduire à tout instant durant une longue période de temps (violence intrafamiliale, abus sexuels, faits de guerre, terrorisme, violence politique, ...) <sup>(22)</sup>,

- Traumatisme de type III: évènements multiples et violents présents durant une longue période de temps (violence et abus intrafamiliaux, victimes de camps de prisonniers de guerre ou de concentration, victimes de l'exploitation sexuelle, ...) <sup>(23)</sup>.

Les traumatismes de type I sont assimilés aux traumatismes simples et les traumatismes de type II et III sont à rapprocher des traumatismes complexes <sup>(24)</sup>.

- Traumatismes directs et indirects:

- les traumatismes directs:

- victime-sujet (sujet a subi personnellement l'évènement traumatisant)
- victime - acteur (personne souffre d'avoir facilité ou provoqué involontairement ou volontairement l'évènement)
- victime- témoin (sujet a assisté au déroulement d'un évènement traumatique frappant un tiers)

- les traumatismes indirects (« la cicatrice sans la blessure ») :

sujet peut pâtir psychologiquement d'une situation vécue non par elle-même, mais par un tiers.

- transmission du traumatisme (personne n'ayant pas subi de traumatisme direct peut présenter des troubles psychosomatiques consécutifs aux contacts qu'il entretient avec une personne ou un groupe de personnes traumatisées),
- la traumatisation indirecte: souffrance spécifique éprouvée, dans le cadre privé ou professionnel, par les personnes en relation étroite avec un sujet ou un groupe de sujets en détresse (personnes en fin de vie, malades, blessés psychiquement traumatisés, victimes de violences, laissés pour compte, ...)

Les bénévoles et professionnels engagés dans les services de secours, les soins et l'aide (médicale, sociale, psychologique, judiciaire, juridique, ...) amenés à côtoyer la victime ainsi que les personnes chargées de recueillir le témoignage du drame (policiers, psychologues, psychiatres, journalistes, avocats, ...) sont confrontés à des situations leur faisant vivre des émotions intenses <sup>(25)</sup>.

- La transmission intergénérationnelle des traumatismes

Les traumatismes extrêmes peuvent se transmettre d'une génération à l'autre. Les Psychotraumatismes des descendants est une pathologie

« acquise » d'une génération à l'autre dont le mode de transmission serait le récit des horreurs subies par les parents ou, paradoxalement, le silence, les secrets et les non-dits <sup>(25,26)</sup>.

- La victimisation secondaire: la victime d'un évènement traumatisant est confrontée à une réaction inadéquate à l'égard de son statut de victime (confidentialité, discrétion, sécurité, reconnaissance, écoute, soutien, réparation, ...). Cette réaction peut venir d'une personne (famille, voisin, connaissance), de professionnels de l'intervention d'urgence, du personnel médical, d'une institution (police, justice, ...), ou des médias <sup>(25)</sup>.

L'évènement traumatique, qui se caractérise par la violence et la soudaineté de la confrontation au réel de la mort, est potentiellement traumatogène, avec des troubles qui peuvent s'inscrire dans différents registres tels que : somatique, cognitif, émotionnel et comportemental. La personne peut présenter par ailleurs, des réactions psychiques susceptibles de la marquer durablement et l'handicaper ultérieurement dans sa vie familiale, sociale et professionnelle.

Face à une même situation traumatique, les personnes impliquées ne sont pas à égalité.

En effet, le déficit de figurabilité induit par le trauma n'a pas la même intensité, ni la même expressivité, selon les personnes.

La dimension traumatogène de l'évènement est en relation avec le sens de cet évènement dans la biographie de la personne.

L'expression du traumatisme n'est pas linéaire et un temps de latence est souvent constaté entre l'évènement et la manifestation des troubles post-traumatiques.

Les réactions post- traumatiques peuvent se manifester immédiatement ou plusieurs semaines voire plusieurs mois ou années plus tard.

Elles peuvent être limitées dans le temps ou se chroniciser et conduire ainsi à la constitution d'un état de stress post traumatique (ESPT). Les catastrophes d'origine humaine comme les attentats ou les agressions, sont associées à un risque beaucoup plus important d'ESPT que celles qui sont d'origine naturelle <sup>(21)</sup>.

#### **4- CLINIQUE DU TRAUMATISME PSYCHIQUE**

Les manifestations de troubles post-traumatiques peuvent être immédiates, faisant suite à l'évènement et peuvent se prolonger durablement. Pour d'autres personnes, leur apparition peut se faire en un temps différé, et à distance de l'évènement.

Une variabilité temporelle dans l'expression post-traumatique est à souligner, avec parfois, des difficultés de repérage.

## Les troubles post traumatiques immédiats

La période immédiate est riche de manifestations cliniques induites par les réponses aiguës au traumatisme psychique.

Trois tableaux cliniques sont ainsi habituellement observés :

- **le stress adapté** : réaction adaptatrice, utile, salvatrice mais coûteuse en énergie s'accompagnant de divers symptômes (tachycardie, pâleur, spasmes, tensions ou douleurs abdominales, pleurs, ...). Le terme adapté souligne que la personne impliquée dans l'évènement se met en alerte, mobilise toutes ses ressources personnelles et a la bonne attitude pour elle-même et pour autrui, quand cela est possible.

- **les états de stress dépassé** : constatés lorsque l'évènement vécu est trop intense, trop prolongé ou répété à courts intervalles. Les manifestations habituelles sont : l'agitation, la fuite panique, la sidération stuporeuse (immobilisation et paralysie psychique/physique de la personne), ou la production d'actes automatiques (répétitions de geste simples apparaissant dans le contexte de façon inadaptée)

- **le syndrome dissociatif aigu** : observé lorsque l'altération de la conscience faisant suite au choc traumatique entraîne une dissociation psychique ; cela se traduit classiquement par un vécu de distorsion de la réalité (dépersonnalisation, déréalisation) et par l'expression de troubles inhérents (amnésie dissociative, actes automatiques).

Ces réactions immédiates sont amplifiées par le contexte évènementiel et les bouleversements qu'ils entraînent : la douleur des blessures des impliqués, les bruits de l'environnement immédiat (cris, pleurs, ..), la chaleur ou la froideur, les odeurs, et les commentaires des proches, des sauveteurs ou des médias face à l'évènement)<sup>(27)</sup>.

## Les troubles post traumatiques différés ou les états de stress post-traumatiques (ESPT)

Ils impliquent nécessairement :

- la confrontation à l'évènement traumatique : la personne a vécu, a été témoin ou a été confronté à un évènement durant lesquels des individus ont pu trouver la mort ou être très gravement blessés, ou bien ont été menacés de mort ou de blessures graves ou bien durant lesquels son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacé.

Par ailleurs, la réaction de la personne face à l'évènement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur.

- les symptômes d'intrusion : l'évènement traumatique est constamment revécu de diverses façons.

Les symptômes habituellement rencontrés constituent le syndrome de répétition : les souvenirs répétitifs et envahissants de l'évènement traumatique, les cauchemars, le sentiment de détresse, les flash-back, la réactivité physiologique lors d'exposition à des indices internes ou externes pouvant évoquer un aspect de l'évènement traumatique en cause.

- les symptômes d'évitement ou d'émoussement : la personne peut développer des comportements d'évitement persistant des stimuli associés au traumatisme, afin de ne pas raviver l'angoisse et la douleur.

Au moins 3 des manifestations suivantes sont retrouvées:

- efforts pour éviter les pensées, les sentiments ou les conversations associées au traumatisme,
- efforts pour éviter les activités, les endroits ou les personnes qui réveillent des souvenirs du traumatisme avec au maximum développement de phobies (foule, espaces clos, transports en commun, ...) ou de crises d'angoisse aiguë,
- incapacité à se rappeler un aspect important du traumatisme,
- baisse de la participation et d'intérêt pour des activités antérieures habituelles,
- sentiment de devenir étranger aux autres personnes, trouble du caractère, troubles des conduites (alcoolisme, toxicomanie, suicide, ...),
- baisse des affects, dépression,
- sentiment d'absence d'avenir tant sur les plans familial que professionnel.

- les symptômes neurovégétatifs : difficultés d'endormissement ou sommeil fréquemment interrompu, irritabilité ou épisodes de colère, difficultés de concentration, hypervigilance, réactions de sursaut inadapées.

Parfois, des plaintes somatiques et maladies psychosomatiques apparaissent: affections cutanées, ulcère gastrique, HTA, diabète, trouble hormonal thyroïdien, douleurs diffuses...<sup>(27)</sup>.

L'état de stress post-traumatique est ainsi souvent associé à d'autres manifestations psychiatriques, voire psychosomatiques appelées comorbidités<sup>(28, 29)</sup>.

## Les blessures psychiques

- le sentiment d'arbitraire : la soudaineté et la violence de l'évènement traumatique confronte la personne à un vécu d'impuissance face à une vie qu'elle ne contrôle plus.

Elle perd ses repères, ses croyances et tous les éléments qui lui permettaient de se sentir psychologiquement et physiquement en sécurité.

- le vécu de culpabilité : la victime tente par ce mécanisme de défense de lutter contre ce sentiment d'arbitraire en se réappropriant une responsabilité face à ce qui vient d'arriver.

La culpabilité est ici une véritable « béquille » psychique qui est le seul lien d'humanité face à l'évènement.

- la perte du sentiment d'appartenance : témoin de la déshumanisation extrême où peut conduire le traumatisme et correspond à un profond sentiment d'étrangeté à l'égard de soi comme à l'égard d'autrui. La personne ne se reconnaît plus et son entourage ne le reconnaît pas davantage.

L'évènement traumatique casse l'unité de la personne, son sentiment d'identité et met à mal les liens interpersonnels préexistants.

Il entraîne un effondrement de sens, une impossibilité de se figurer ce qui en train de se passer et de comprendre ce qu'elle subit. L'altération du sentiment d'appartenance blesse l'identité d'humanité du sujet soumis à la pression destructrice de l'évènement traumatique qui continue à agir en soi de par le souvenir <sup>(27)</sup>.

## Spécificités du traumatisme en population infanto-juvénile

Les enfants et adolescents ne sont pas préservés des conséquences psychotraumatiques des évènements subis.

Selon le niveau de développement de l'enfant, le type d'évènement, la qualité des ressources qui pourront lui être apportées et le contexte culturel, les théories et le sens que l'enfant pourra donner à l'évènement, l'expression des troubles sera différente.

Quatre principales catégories de symptômes sont habituellement identifiées :

- les souvenirs intrusifs et répétitifs: ils sont ressentis le plus souvent visuellement.

Ces souvenirs sensoriels récurrents peuvent se présenter de différentes façons: fascination, propos ou questions répétés, crises clastiques, et ce, sans que

l'angoisse ne soit forcément apparente.

- les comportements répétitifs: ce sont des mises en actes ou des jeux répétitifs (jeu post-traumatique) recréant des aspects de la situation traumatique.

- les peurs : elles peuvent être spécifiques en lien au traumatisme ou s'étendre à d'autres objets ou situations non liés en apparence au traumatisme.

- un changement d'attitude envers les proches et le monde extérieur : perte de confiance, retrait social, pessimisme envers le futur, ... <sup>(22, 30)</sup>.

Des autres troubles peuvent être rencontrés chez l'enfant:

troubles anxieux, troubles dépressifs, troubles du comportement avec instabilité psychomotrice inhabituelle, troubles oppositionnels, troubles somatiques (affections dermatologiques), régressions développementales chez le jeune enfant, développement précoce de troubles de la personnalité (borderline, narcissique, psychopathique, ..), troubles du sommeil, modification de la tonicité musculaire pour les plus petits (hyper ou hypotonicité).

Lorsque l'enfant est exposé régulièrement à des événements traumatiques, il peut mettre en place divers mécanismes de défense psychiquement mutilants pouvant le conduire à : un déni des faits subis, une amnésie de souvenirs d'enfance, des réactions de dépersonnalisation et de dissociation, des épisodes de colère, des comportements d'auto ou hétéro-agressivité <sup>(31, 32)</sup>.

## **Critères du trouble stress post -traumatique selon le DSM V (4) (en Tableau)**

A) **Exposition à un évènement traumatique** avec risque de mort ou de blessure pour le sujet ou autrui et irruption d'un sentiment de peur intense, d'impuissance ou d'horreur.

Parmi les évènements en cause : la confrontation à la mort, aux blessures graves, aux agressions sexuelles, qu'ils soient vécus personnellement, que la personne en soit le témoin direct, ou informée que cet évènement est advenu à une personne très proche, ou encore exposition répétée ou brutale aux conséquences d'évènements extrêmes (restes humains, témoignages, ...)

B) **Reviviscence permanente de l'évènement** (souvenirs ou rêves répétitifs et envahissants de l'évènement, impression qu'il va se reproduire, sentiment intense de détresse en rapport avec tout ce qui rappelle le traumatisme)

C) **Evitement des stimuli qui sont associés au traumatisme** (pensées, sentiments, conversations, activités, lieux, ..) et à la diminution de la réactivité (incapacité à se rappeler un aspect important du traumatisme, réduction des intérêts, sentiment de détachement d'autrui, restriction des affects, ...)

D) **Altérations négatives des cognitions et de l'humeur** (amnésie dissociative, croyances ou attentes négatives persistantes et exagérées concernant soi-même ou autrui, distorsions cognitives, état émotionnel négatif persistant, réduction nette de l'intérêt pour des activités importantes, sentiment de détachement d'autrui, incapacité à éprouver des émotions positives),

E) **Altération de l'éveil et de la réactivité** (les troubles du sommeil, l'irritabilité, les difficultés de concentration, les réactions de sursaut, l'hypervigilance),

F) **La perturbation** (symptômes des critères B, C, D, E) **dure plus d'un mois**

G) **Présence d'une souffrance** entraînant une altération du fonctionnement social, professionnel, ou autres domaines importants.

H) **La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance** (ex. médicaments, alcool) **ou une autre affection médicale.**

- Une liste de 30 symptômes est fournie, organisés en 4 sous groupes tels que définis en B, C, D, E.
- Il est spécifié le diagnostic avec symptômes dissociatifs de type :
  - dépersonnalisation (victime à sentiment d'un détachement de soi),
  - déréalisation (victime a un sentiment d'irréalité de l'environnement).

- Spécifier si expression retardée (ensemble des critères diagnostiques n'est présent que six mois après l'événement) ou non (début et expression de quelques symptômes peuvent être immédiats).

Ces critères s'appliquent aux adultes, aux adolescents et aux enfants de plus de 6 ans.

Pour les enfants de 6 ans ou moins, il existe d'autres critères plus spécifiques.

## **5- MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE DU TRAUMATISME PSYCHIQUE CHEZ L'ADULTE**

### Les soins immédiats

Ils visent à prendre en charge les manifestations aiguës de stress ou les premiers symptômes psychotraumatiques pouvant survenir durant la période immédiate.

Ils se situent temporellement à l'arrivée aux urgences et surtout, dans les jours qui suivent, dans les services hospitaliers pour ceux qui restent hospitalisés ou dans le cadre de consultations spécialisées.

- Le repérage des facteurs de risque de développement d'un psychotraumatisme: trois groupes de facteurs de risque sont décrits habituellement :
  - ceux liés au sujet lui-même: femmes, personnes présentant un trouble psychiatrique au moment du trauma (dépression, troubles anxieux), faible niveau socio-économique.
  - ceux liés à l'évènement: trauma causé par une main humaine, proximité géographique de l'évènement, menace vitale réelle, présence de blessés physiques et/ou décès.
  - le type de réactions émotionnelle immédiates, avec en particulier sur le plan physique, une mesure régulière de la fréquence cardiaque qui peut s'avérer être un bon reflet du niveau de stress prolongé <sup>(33)</sup>.

- Le soutien psychologique initial ou accompagnement:

Il peut être aussi assuré par des secouristes, soignants et des médecins non spécialistes.

Il s'agit d'une prise en acte le plus authentiquement possible de la souffrance ressentie en posant des questions simples et ouvertes, notamment sur les faits eux-mêmes (Où, quand, comment ?) en prenant soin de ne pas trop faire verbaliser sur l'évènement notamment si la personne est en état de stress dépassé (sidération, agitation, comportements automatiques, panique, déréalisation, ...) car cela peut réactiver l'évènement et avoir un effet dommageable en absence d'une prise en charge spécialisée.

C'est une période où il est important de donner des repères temporo-spatiaux, de rassurer la personne sur sa sécurité et de donner des informations dont on dispose. Il ne s'agit pas de dédramatiser ou de déculpabiliser de manière « légère » au risque d'handicaper l'appropriation de l'évènement traumatique par le patient encore en état de choc.

Ainsi, chercher à rassurer la victime en minimisant ce qui lui est arrivé ou en fait référence à d'autres situations plus « graves » peut être assimilé à un véritable déni du caractère réactionnel du ressenti de la personne, voire d'un déni de sa souffrance.

L'intervenant doit être bienveillant, attentif et chaleureux, tout en assurant une contenance suffisante sans hésiter à passer le relais s'il est lui-même débordé par ses propres émotions ou déstabilisé par une réaction du sujet nouvelle pour lui ou qu'il juge inappropriée <sup>(33)</sup>.

- Le défusing ou le désamorçage

Il est assuré par un spécialiste, psychiatre ou psychologue, formé à la psychotraumatologie.

Il s'agit de la verbalisation émotionnelle immédiate en termes de vécu (pensées, émotions) chez la personne en état de stress adapté. Il se veut non intrusif, le vécu de l'évènement devant être rapporté par le sujet de manière spontanée.

Cette approche est souple et les entretiens sont le plus souvent de courte durée, en individuel ou par petits groupes.

Le défusing vise à favoriser la décharge émotionnelle et à lier le vécu traumatique par le langage afin de permettre « l'élaboration » permettant l'intégration de l'évènement <sup>(33)</sup>.

- Information et psychoéducation du patient et de son entourage sur les symptômes susceptibles de survenir, orienter le patient vers un accompagnement social et juridique. Enfin, évoquer avec la personne l'intérêt d'un suivi psychothérapeutique spécialisé à plus long terme <sup>(33)</sup>.

- Psychopharmacologie dans les suites immédiates de l'évènement:

- Traitement de l'anxiété par la prescription de sédatifs dans les situations les plus aigües :

Il est proposé habituellement: l'hydroxyzine 50 à 100 mg.

En effet, la voie histaminergique est très impliqués dans les phénomènes de stress, notamment dans le maintien de la vigilance, l'hyperéveil, les réponses cognitives au stress ou les phénomènes de conditionnement de la peur. L'intérêt du blocage histaminergique par l'hydroxyzine est double: éviter la mise en place des phénomènes de conditionnement au niveau hippocampique et contrôler le retentissement de l'hyperadrénergie sur l'amygdale <sup>(34)</sup>.

Eviter les anxiolytiques de type benzodiazépines susceptibles d'induire des effets paradoxaux dans un tel contexte tels que favoriser la survenue de troubles psychotraumatiques séquellaires et le risque de dépendance ultérieure <sup>(29, 34)</sup>.

- Le propranolol comme bloqueur de la consolidation: ce Béta- bloquant réduirait l'encodage émotionnel et le renforcement mnésique de l'évènement traumatique. Cette modalité de traitement est en cours d'évaluation actuellement <sup>(35)</sup>.
- Traitement des troubles du sommeil à type de cauchemars: prazosine (antagoniste des récepteurs alpha-1 adrénergiques, utilisée habituellement dans le traitement de l'hypertension artérielle et l'hypertrophie bénigne de la prostate). Elle réduit les réponses cérébrales noradrénergiques lors de stress et améliore significativement la qualité du sommeil <sup>(36, 37, 38, 39, 40)</sup>.

### Les soins post-immédiats

#### - Le débriefing

Réalisé dans les jours qui suivent l'évènement, il vise à repérer puis prendre en charge des manifestations cliniques liées à la persistance de la réaction de stress ou les premières manifestations psychotraumatiques susceptibles de survenir pendant cette période.

Le debriefing s'appuie fortement sur les bases conceptuelles du traumatisme psychique et sont considérées comme un temps particulier qui s'inscrit dans un processus thérapeutique à moyen et long terme. Il s'agit d'une verbalisation spontanée qui favorise l'abréaction cathartique.

Il est associé parfois à des approches pharmacologiques qui permettent de contenir, maîtriser ou de contrôler des manifestations cliniques dont la présence ou l'intensité représentent un facteur de risque de développement d'un état de stress post-traumatique ultérieur (ESPT) <sup>(33)</sup>.

#### - L'Eye Movement Desensitization and Reprocessing (E.M.D.R.)

La thérapie EMDR voit le développement actuel de nouvelles déclinaisons adaptées aux évènements récents. Elle est susceptible de décontaminer psychiquement les victimes envahies par les éléments violents et horribles engrammés lors de l'expérience de confrontation à la mort physique et psychique (sons, images, ..) qui risquent dans les jours qui suivent l'exposition, de surgir à l'impromptu de leur mémoire pour les bouleverser inlassablement. Cette psychothérapie entraîne un profond soulagement psychologique rapide des patients victimes de psychotraumatismes et diminue les risques d'évolution vers une pathologie plus sévère et chronique. Elle favorise la mise en place des capacités de ressources et de résilience de la victime <sup>(33, 41)</sup>.

## Le traitement de l'état de stress post-traumatique (ESPT)

Il est bien codifié et associe pharmacothérapie + psychothérapie.

### - Pharmacologie <sup>(34,42,43)</sup>

- Antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) :
  - la sérotonine module l'hyperstimulation du circuit de la peur du fait de son effet régulateur noradrénergique au niveau du locus coeruleus
  - traitement de 1ère intention
  - trois sont particulièrement indiqués: la sertraline, la paroxétine, et la fluoxétine <sup>(44)</sup>
- Anxiolytiques et hypnotiques n'ont pas leur place dans le traitement de l'ESPT; ces deux traitements ne sont qu'à inclure que comme adjuvants d'une anxiété trop importante.
- Somnifères : la trazodone est proposée en coprescription afin d'améliorer les troubles du sommeil induits ou non contrôlés par les antidépresseurs IRS <sup>(45)</sup>.
- Autres traitements médicamenteux:
  - la classe des anticonvulsivants seuls ou en association avec le IRS, peut être utilisée (carbamazépine, topiramate, gabapentin, lamotrigine) <sup>(46)</sup>
  - Antipsychotique atypique (olanzapine, rispéridone, quétiapine) présentent un intérêt clinique à faible posologie et en traitement adjuvant aux ISRS <sup>(47)</sup>.

### - Psychothérapie (+++)

- Thérapies psychodynamiques/ psychothérapies d'inspiration psychanalytique : peu efficaces sur ce terrain, quand isolées <sup>(29)</sup>.
- Thérapies cognitivo-comportementales:

Les principes sont clairement codifiés et le protocole comporte quatre étapes:

  - évocation et description de l'expérience traumatique, analyse fonctionnelle,
  - apprentissage de techniques de relaxation, affirmation de soi, résolution de problèmes,
  - travail sur les capacités à communiquer sur l'expérience traumatique,
  - approche de la dimension cognitive du traumatisme / restructuration cognitive.

Il est possible de les associer aux thérapies psychodynamiques quand certains symptômes persistent ou sont liés à un trouble de la personnalité <sup>(29,48)</sup>.

### - Eye Movement Desensitization and Reprocessing (E.M.D.R.):

Le principe consiste en une exposition en imagination de tout ou une partie

du trauma, pendant laquelle le patient suit des yeux un mouvement rapide de va-et-vient de la main du thérapeute qui sera répété jusqu'à l'obtention d'une diminution de l'anxiété de la personne sur un thème choisi de l'évènement traumatique. Les stimulations bilatérales diminuent l'impact traumatisant des souvenirs en permettant au cerveau de traiter les émotions qui leur sont associées. L'EMDR vise à opérer un retraitement des informations stockées de façon dysfonctionnelles et à permettre la réalisation de liens appropriés avec les réseaux fonctionnels.

Cette technique particulièrement très efficace est actuellement recommandée pour le traitement de l'ESPT. Elle a été comparée à un processus naturel de « cicatrisation cérébrale », du même type que celui concernant la peau <sup>(29, 33, 41, 49)</sup>.

- L'hypnose médicale:

C'est un outil efficace dans le champ psychotraumatique.

Dans la confrontation au traumatisme comme dans l'état hypnotique, il est retrouvé de nombreux éléments cliniques utiles dans la thérapie :

la modification de l'état conscience, l'altération de la perception du temps, la suspension de la conscience, la dissociation physique et psychique, la focalisation de l'attention, les troubles de la mémoire ... .

L'hypnose se focalise sur le trauma en ce qu'elle vise la stabilisation et la réduction des symptômes, le traitement des souvenirs traumatiques et le travail sur la personnalité et son contexte.

L'un des objectifs est de casser le trauma en entrant avec prudence dans la bulle hypnotique qui s'est constituée, laissant le patient fixé à l'évènement traumatique afin de pouvoir ponctuer la crise psychique, apprendre au patient l'autohypnose et lui offrir des suggestions spécifiques concernant le contexte et le vécu du trauma <sup>(29, 50, 51, 52, 53)</sup>.

## 6- CONCLUSION

Le repérage précoce de certaines des manifestations cliniques, survenant dans les suites immédiates d'un évènement traumatique, est un enjeu majeur pour la personne qui en est victime.

Les objectifs thérapeutiques de l'ESPT sont précis et répondent à la souffrance exprimée des Patients, en diminuant les symptômes de répétition et d'hyperéveil, en améliorant l'évitement et l'émoussement affectif, et enfin en traitant aussi comorbidités (addictions, dépression, ...).

La mise en place de stratégies de soins préventifs et curatifs (association pharmacologie et psychothérapie) précoces, structurées et focalisées sur le traumatisme s'avèrent être très efficaces.

## **Bibliographie:**

- 1) Pinel P. (1809)  
Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale.  
Paris : Brosson.
- 2) Crocq L. (2005)  
La psychiatrie de la première guerre mondiale. Tableaux cliniques, options pathogéniques, doctrines thérapeutiques.  
Annales Médico- Psychologiques; 163: 3-4, 269.
- 3) Josse E. (2017)  
Histoire du psychotraumatisme. In: Tarquinio C, Pratique de la psychothérapie EMDR  
Malakoff: Dunod, 189-196.
- 4) APA (2013)  
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), Fifth Edition  
Arlington: American Psychiatric Association Publishing.
- 5) Kessler RC, Sonnega A, Bromet E, et coll (1995)  
Postraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey.  
Arch Gen psychiatry; 52: 1048-1060.
- 6) Breslau N, Kessler RC, Chilcoat HD, et coll (1998)  
Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: the 1996 Détroit Area Survey of Trauma  
Arch Gen Psychiatry; 55: 626-632.
- 7) Vaiva G, Jehel L, Cotencin O, et coll (2008)  
Prévalence des troubles psychotraumatiques en France métropolitaine.  
Encéphale; 34 (6) : 577-583.
- 8) Selye H. (1956)  
The stress of life.  
New York, NY: McGraw-Hill.
- 9) Hermans EJ, Henckens MJ, Joels M, Fernandez G (2014)  
Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors.  
Trends Neurosci.; 37 (6): 304-314.
- 10) Ulrich-Lai YM, Herman JP (2009)  
Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses  
Nat Rev Neurosci.; 10 (6): 397-409.

- 11) Inserm (2011)  
Stress au travail et santé: Situation chez les indépendants. Rapport.  
Paris: Les éditions Inserm.
- 11 bis) Chaudieu I. (2017)  
Biologie du stress. In: Canini F., El-Hage W., Garcia R. -Savoir pour soigner le trouble de stress post-traumatique  
Villers-les-Nancy : LaRéponseDuPsy, 47-55.
- 12) Foa, EB, Hembree, EA, Cahill, SP, Rauch SAM, Riggs DS, Feeny NC, Yadin E. (2005)  
Randomized trial of prolonged exposure for posttraumatic stress disorder with and without cognitive restructuring: outcome at academic and community clinics. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*; 73 (5): 953-964.
- 13) Brunet A, Bergerie K, Corbo V. (2006)  
Une théorie neurocognitive des processus impliqués dans le développement et la rémission des traumatismes. In : S.Guay & A. Marchand, Les troubles liés aux évènements traumatiques : dépistage, évaluation, traitements.  
Montréal: Presses de l'Université de Montréal.
- 14) Vaiva G., Ducrocq F. (2006)  
Neurobiologie des états de stress psychotraumatiques. In: *Psychotraumatologie*.  
Paris: Dunod.
- 15) Lopez G. (2013)  
Circuit limbique. In : Kédia M. & Sabouraud-Seguin A., Aide mémoire de psycho-traumatologie  
Paris: Dunod, 204-207.
- 16) Vaiva G. (2009)  
Psychotrauma et fonctionnement cérébral- Perspectives thérapeutiques.  
*Stress et trauma*; 9 (4) : 210-213.
- 17) Brewin, CR, Dalgleish T, Joseph S. (1996)  
A dual representation theory of posttraumatic stress disorder.  
*Psychol Rev*; 103, 670-686.
- 18) Degeilh F., Viard A., Dayan J., Guénolé F., Egler JP., Baleyte JM., Eustache E., Guillery-Girard B. (2013)  
Altérations mnésiques dans l'état de stress post-traumatique : résultats comportementaux et neuro-imagerie.  
*Revue de neuropsychologie*; 5, 45-55.

- 19) De Bellis MD., Baum AS., Birmaher B. (1999)  
Developmental Traumatology, biological stress systems & brain development  
Biol Psychiatry; 45 (10), 1259-1284
- 20) Bioy A, Conradi S, Barfety-Servignat V. (2014)  
Entendre, évaluer et répondre au traumatisme psychique  
Douleur analg; 27 : 75-81.
- 21) Romano H. (2013)  
Trauma et évènements traumatiques. In: L'aide-mémoire de l'urgence  
médico-psychologique  
Paris : Dunod, 21-25.
22. Terr L. (1991)  
Childhood traumas: an outline and overview  
Am. J. Psychiatry; 148: 10-20.
- 23) Salomon E., Heide K. (1999)  
Type III trauma: Toward a more effective conceptualization of psychological  
trauma  
Int J Offender Ther Comp Criminol; 43: 202-210.
- 24) Herman J. (1997)  
Trauma and recovery: The aftermath of violence from domestic abuse to political  
terror  
New York: Basic Books.
- 25) Josse E. (2014)  
Le traumatisme psychique chez l'adulte  
Louvain-la-Neuve: De Boeck.
- 26) Krystal H. (1988)  
Integration and Self-healing: Affect Trauma Alexithymia  
London: Routledge.
- 27) Romano H. (2013)  
Clinique du traumatisme psychique chez l'adulte. In: L'aide mémoire de  
l'urgence médico-psychologique  
Paris: Dunod, 27-31.
- 28) Molenda S. (2009)  
L'état de stress post-traumatique et ses troubles associés  
Stress et Trauma; 9 (4) : 205-209.

- 29) Cottencin O. (2009)  
Les traitements du psychotraumatisme  
Stress et Trauma; 9 (4) : 241-244.
- 30) Bailly L. (1996)  
Les catastrophes et leurs conséquences traumatiques chez l'enfant.  
Paris: ESF
- 31) Baubet T., Moro M.R. et al (2010)  
Psychopathologie transculturelle  
Paris: Masson
- 32) Romano H. (2013)  
Clinique du traumatisme psychique chez l'enfant. In: L'aide mémoire de l'urgence médico-psychologique  
Paris: Dunod, 33-36.
- 33) Ducrocq F. (2009)  
Approches thérapeutiques immédiates et post-immédiates du psychotraumatisme  
Stress et Trauma; 9 (4) : 237-240.
- 34) Ducrocq F., Vaiva G. (2013)  
Dossier thématique : autour du traumatisme psychique  
La lettre du psychiatre; vol IX, 98-103
- 35) Brunet A., Thomas E., Saunier D., Ashbaugh AR., Azzoug A., Pitman RK., Orr Sp., Tremblay J. (2014)  
Trauma reactivation plus propranolol is associated with durably low physiological responding during subsequent script-driven traumatic imagery.  
Can. J. Psychiatry; 59 (4): 228-232.
- 36) Menkes DB., Baraban JM., Aghajanian GK. (1981)  
Prazosin selectively antagonizes neuronal responses mediated by alpha1-adrenoreceptors. In : Brain. Naunyn Schmiedebergs  
Arch. Pharmacol. ; 317 (3): 273-275.
- 37) Hieble JP, Ruffolo RR, (1996)  
The use of alpha-adrenoreceptor antagonists in the pharmacological management of benign prostatic hypertrophy : an overview.  
Pharmacol. Res. ; 33 (3) : 145-160.
- 38) Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, Hart DJ, Holmes HA, Warren D, Shofer J, O'Connell J, Taylor F, Gross C, Rohde K, McFall ME (2007)  
A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder.  
Biol. Psychiatry ; 61 (8) : 928-934.

- 39) Fleshner M, Maier SF, Lyons DM, Raskind MA (2001)  
The neurobiology of the stress-resistant brain.  
Stress; 14 (5): 498-502.
- 40) Rousseau PF, Nicolas F, Abgrall-Barbry G, Garcia R (2017)  
La psychopharmacologie du TSPT. In: Canini F, El-Hage W, Garcia R- Savoir  
pour soigner-Le trouble de stress post-traumatique.  
Villers-lès-nancy : LaRéponseDuPsy, 359-369.
- 41) Tarquinio C.  
Pratique de la psychothérapie EMDR  
Malakoff : Dunod
- 42) Ducrocq F., Vaiva G., Cottencin O. (2006)  
Traitement pharmacologique des troubles psychotraumatiques  
Paris : Dunod.
- 43) Bastien DL (2010)  
Pharmacological treatment of combat-induced PTSD: a literature review  
Br. J. Nurs.; 19 (5): 318-321.
- 44) Steckler T., Risbrough V. (2012)  
Pharmacological treatment of PTSD-established and new approaches  
Neuropharmacology; 62 (2): 617-627.
- 45) Aurora RN, Zak RS, Auerbach SH et al (2010)  
Best practice guide for the treatment of nightmare disorder in adults  
J Clin Sleep Med; 6 (4): 389-401.
- 46) Ravindran LN, Stein MB (2010)  
The pharmacologic treatment of anxiety disorders: a new review of progress  
J Clin Psychiatry; 71 (7): 839-854.
- 47) Aheam EP, Juergens T., Cardes T., Becker T., Krahn D.  
A review of atypical antipsychotic medications for posttraumatic stress disorder  
Int Clin Psychopharmacol; 26 (4): 193-200.
- 48) Pariente K. (2013)  
Théories et thérapies comportementales et cognitive. In : Kédia M. & Sabouraud-  
Seguin A.-L'aide mémoire de psycho-traumatologie.  
Paris : Dunod, 313-327.

- 49) Guillerd P. (2013)  
EMDR. In : Kédia M. & Sabouraud-Seguin A.-L'aide mémoire de psychotraumatologie.  
Paris. Dunod, 328-336.
- 50) Lynn SJ, Cardena E., (2007)  
Hypnosis and the treatment of posttraumatic conditions: an évidence-based approach.  
International Journal of Clinical and Experimental Hypnosis; 55 (2): 167-188.
- 51) Cottencin O. et al (2002)  
Hypnose et traumatisme psychiatrique : aspects cliniques.  
Revue francophone du Stress et du Trauma; 2 (3) : 163-168.
- 52) Kédia M., El Farricha M. (2013)  
Hypnose. In : Kédia M. & Sabouraud-Seguin A.-L'aide mémoire de psychotraumatologie.  
Paris : Dunod, 297-303.
- 53) Bioy A. (2014)  
Syndrome de stress post-traumatique  
Paris : Dunod, 198-203.



# Bilateral thalamic developmental venous anomaly

Gunness V.R.N<sup>1</sup>, Theis Aurelie<sup>2</sup>, Ramgoolam B<sup>3</sup>, Doods G<sup>4</sup>.

Dr Gunness Vimal Raj Nitish, M.D, FEBNS  
Facharzt für Neurochirurgie  
Fellow at the university of Toronto. St. Michael's hospital. Toronto, Canada.  
Telephone number: +16478877344  
Email: nitish57@yahoo.com

## Abstract:

DVAs (developmental venous anomalies) are benign anatomic variations and are, therefore, usually incidentally discovered. Although in the past, different clinical symptoms were attributed to be caused by DVAs, MRI (magnetic resonance) has changed the understanding of DVAs' natural history and associated clinical symptoms; most hemorrhages are related to associated cavernomas rather than to the DVA. We report a case of a female patient in her 30's who was referred to us from another hospital due to headache and other symptoms. She had a scanner and MRI which were done in that hospital. We managed the case conservatively.

## Introduction:

Developmental venous anomaly (DVA) is also known as venous angiomas, are becoming the most commonly encountered intracranial vascular lesion in central nervous system imaging<sup>(1)</sup>. They are extreme variations of normal transmedullary veins that are necessary for the drainage of white and gray matter<sup>(2,3)</sup>.

Most DVAs are asymptomatic or uncomplicated, and surgery is no longer considered necessary.

Although the exact pathogenesis of DVA is unknown, there appears to be a congenital basis<sup>(4-6)</sup>.

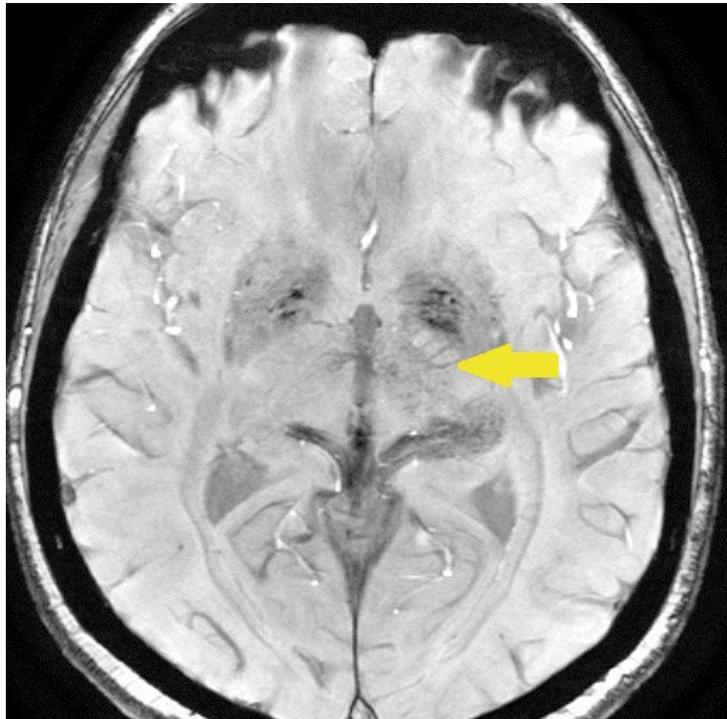
Because no angioma or malformation is present with DVA, Lasjaunias et al proposed the name be changed from venous angioma to developmental venous anomalies<sup>(7)</sup>. Although in the past, different clinical symptoms were attributed to be caused by DVAs, MRI has changed the understanding of DVAs' natural history and associated clinical symptoms; most hemorrhages are related to associated cavernomas rather than to the DVA,<sup>(8)</sup> epilepsies are due to associated cortical dysplasias,<sup>(9)</sup> and pseudotumoral effects can be secondary to associated lymphatic malformations<sup>(10)</sup>.

We report a case where the DVA is present bilaterally in the thalamus. To our knowledge there are no other cases reported in the literature.

### **Case:**

We report a case of a 47 years old female patient who is followed in another hospital in the neurology department. The patient was referred to us after they made a head scanner .The patient was suffering from low grade amnesia. Since 10 days she was suffering from more powerful headache associated with vertigo. She had an MRI of the head where they described a bilateral thalamic DVA (figure 1).

Figure 1: Arrow showing hypointense lesion on gradient echo more prominent in the left thalamus.



She had an cerebral angiography in our hospital to exclude an arterio venous malformation.

No cavernoma was seen on the MRI the neuroradiologist performed several sequences which included gradient echo (figure 1) and with contrast injection (gadolinium) (figure 2). TRICKS (Time Resolved Imaging of Contrast KineticS) was done in the MRI to exclude any arterio venous malformation (figure 3).

Figure 2: T1 plus gadolinium MRI showing slight contrast uptake.

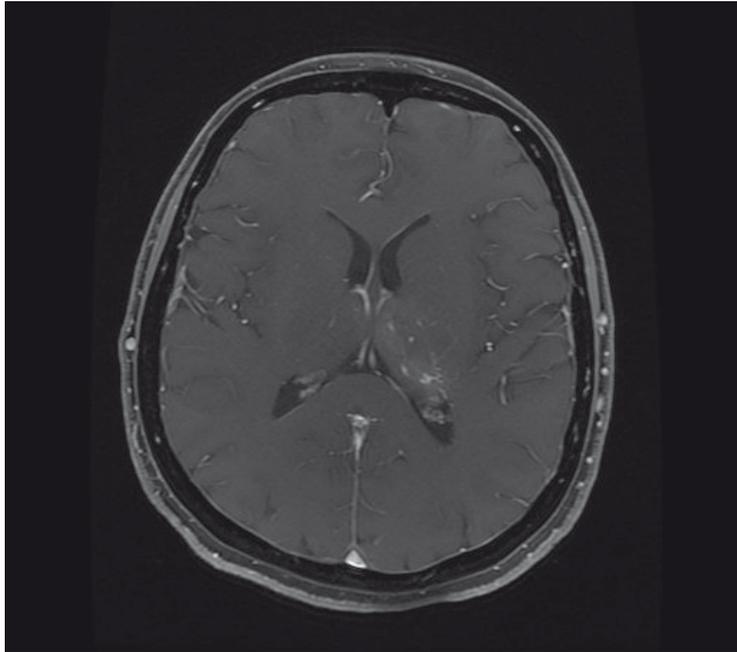


Figure 3: Sagittal Tricks sequence

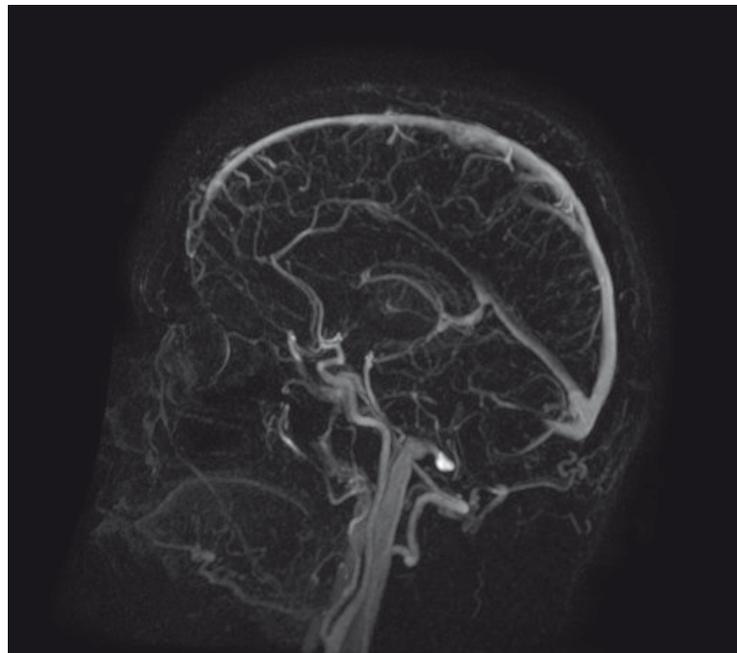
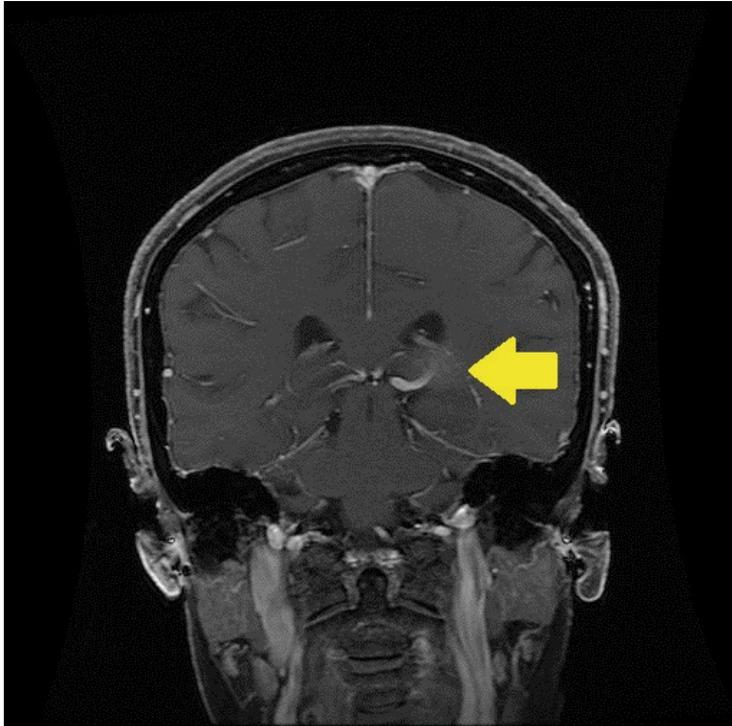


Figure 4: Coronal section with contrast showing a large draining vein from the left thalamus.



The first head scanner which was performed in the other hospital showed a hyperdense lesion in the left thalamus.

This was the reason they performed the MRI. Since, there was no bleeding or anything other clinical signs that needed any neurosurgical intervention. We decided to do nothing with a continuous follow up of the patient.

### **Discussion:**

In 1951 Russell and Rubinstein <sup>(11)</sup> classified cerebral vascular malformations into telangiectasias, arteriovenous malformations (AVMs), venous angiomas, and cavernous angiomas. Courville <sup>(12)</sup> gave descriptions of small vascular malformations in 1963, which he characterized as being composed solely of venous structures. They are composed of thin-walled vessels spread in normal neural parenchyma draining into a large caliber vein with a thicker wall <sup>(13)</sup> without a smooth muscle layer nor elastic lamina <sup>(14)</sup>.

On contrast-enhanced CT, the venous collector of the DVA is readily detectable as a linear or curvilinear focus of enhancement, typically coursing from the deep white matter to a cortical vein or a deep vein or to a dural sinus. On MRIs, DVAs

typically have a transhemispheric flow void on both T1- and T2-weighted images. After the administration of gadolinium, because of the slow flow, significant enhancement of the caput medusae of the medullary veins and venous collector are observed. Digital subtraction angiography is rarely necessary to diagnose a DVA. Classical angiographic appearance is that of a caput medusae appearance of transmedullary veins visualized during the early to middle venous phase, draining into a large venous collector, which can extend either to the superficial or deep venous system depending on the type of the DVA.

DVAs are classified as deep (ie, draining into deep subependymal veins and the galenic system) or superficial (ie, draining into cortical veins). In 70%, the latter pattern is present, deep drainage is found in 20%, whereas a combination of deep and superficial drainage occurs in 10%.<sup>(3,4)</sup> Apart from the classical appearance, complex DVAs can have multiple collectors, drain a large area, and can be associated with both deep and superficial drainage. In general, DVAs occur most often in the frontal lobe (36% to 56%) followed by the parietal (12% to 24%), occipital (4%), and the temporal lobes (2% to 19%); the cerebellum (14% to 29%); the basal ganglia (6%); the thalamus, the ventricles (11%); and the brainstem (less than 5%)<sup>(3,4)</sup>.

DVAs were once considered to be the rarest of vascular malformations<sup>(15)</sup>.

In one large series of 4069 consecutive brain autopsies, 105 DVAs were found, a frequency of 2.5%. In this same series, only 24 AVMs and 16 cavernous angiomas were found. Thus, DVAs were more than four times as common as AVMs, and represented 63% of all vascular malformations found in this series<sup>(7)</sup>. Garner et al<sup>(6)</sup>, in a review of 8200 craniospinal MR studies, found that DVA represented 50% of all vascular malformations.

In a review of all 62 cases of DVA found in the literature up to 1980 plus 36 cases of their own, Huang et al<sup>(5)</sup> found that DVAs occur slightly more often in male subjects, between the second and fifth decades.

They have been seen or diagnosed in patients presenting with symptoms such as seizures, vertigo, syncope, tinnitus,<sup>(16)</sup> and headaches; however, because these symptoms are among the most often to lead to MRI investigation, a direct relationship could not be established and it is currently accepted that they represent an incidental finding in the vast majority of cases<sup>(8)</sup>.

Our patient initially complained of headache and later on of vertigo that's why she had a CT-scan and the other investigations. This is due to changes due intracranial venous equilibrium<sup>(3)</sup>.

## **Conclusion:**

The true incidence of vascular complications related to a DVA is unknown. DVAs should still be considered to be benign lesions, although in exceedingly rare cases, they can be symptomatic. We managed the patient conservatively and no follow up was required.

## **Acknowledgements:**

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors. I would like to thank my family, very good friend Dr Alshafai and my girlfriend for their support.

## **References:**

- 1) Truit CL. Venous angioma of the brain: history, significance, and image findings. *AJR Am J Roentgenol* 1992;159:1299–1307.
- 2) Jimenez JL, Lasjaunias P, Terbrugge K, Flodmark O, Rodesch G. The trans-cerebral veins: normal and non-pathologic angiographic aspects. *Surg Radiol Anat.* 1989;11:63–72.
- 3) Lasjaunias P, Burrows P, Planet C. Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev.* 1986;9: 233–242.
- 4) Valavanis A, Wellauer J, Yasargil MG. The radiological diagnosis of cerebral venous angioma: cerebral angiography and computed tomography. *Neuroradiology* 1983;24:193–199.
- 5) Huang YP, Robbins A, Patel SC, et al. Cerebral venous malformations. In: Kapp JP, Schmidek HH, eds. *The Cerebral Venous System and Its Disorders.* New York: Grune & Stratton, 1984:373–474.
- 6) Garner TB, Curling OD, Kelly DL, Laster DW. The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 1991;75:715–722.
- 7) Ostertun B, Solymosi L. Magnetic resonance angiography of cerebral developmental venous anomalies: its role in differential diagnosis. *Neuroradiology* 1993;35:97–104.
- 8) To¨pper R, Ju¨rgens E, Reul J, Thron A. Clinical significance of intracranial developmental venous anomalies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:234–238.
- 9) Striano S, Nocerino C, Striano P, Boccella P, Meo R, Bilo L, Cirillo S. Venous angiomas and epilepsy. *Neurol Sci.* 2000;21:151–155.

- 10) Goulao A, Alvarez H, Garcia Monaco R, Pruvost P, Lasjaunias P. Venous anomalies and abnormalities of the posterior fossa. *Neuroradiology*. 1990;31:476–482.
- 11) Russell DS, Rubinstein LJ. *Pathology of Tumors of the Nervous System*. London: Edward Arnold, 1951:78–79.
- 12) Courville CB. Morphology of small vascular malformations of the brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 1963;22:274–284.
- 13) Topper R, Jürgens E, Reul J, Thron A. Clinical significance of intracranial developmental venous anomalies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1999;67:234–238.
- 14) Abe M, Hagihara N, Tabuchi K, Uchino A, Miyasaka Y. Histologically classified venous angiomas of the brain: a controversy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2003;43:1–10; discussion 11.
- 15) Huang YP, Wolf BS. Veins of the white matter of the cerebral hemispheres (the medullary veins):diagnostic importance in carotid angiography. *AJR Am J Roentgenol* 1964;92:739–755.
- 16) Malinvaud D, Lecanu JB, Halimi P, Avan P, Bonfils P. Tinnitus and cerebellar developmental venous anomaly. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;132:550–553.



## **Information for Authors**

These guidelines are in accordance with the “Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals”. The complete document appears at ([www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

The “Bulletin de la Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg, (Bull. Soc. Sci. Med.)” is published 2 or 3 times a year and accepts articles in French, German or English. All articles must be preceded by an English abstract. The authors are invited to submit one original manuscript and a duplicate, typed in double-space with one set of original figures. Every manuscript has to be accompanied by an electronic version (preferentially Microsoft Word) of the text on floppy disk, zip disk, CD-ROM or directly submitted via Email ([berchem.guy@chl.lu](mailto:berchem.guy@chl.lu)). Three to 10 key words should be added to the bottom of the abstract page. The electronic submission of figures and photographs is encouraged.

Please address all submissions to the editorial office at: c/o Dr Guy Berchem Service d'Héματο-Cancérologie, Centre Hospitalier de Luxembourg, 4, rue Barblé, L-1210, Luxembourg, Luxembourg.

A covering letter signed by **all** authors should identify the person (with the address, telephone number, and e-mail address) responsible for negotiations concerning the manuscript; the letter should make it clear that the final manuscript has been seen and approved by all authors.

Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competing product.

Copyright in any contribution is owned by the Société des Sciences Médicales du Grand Duché de Luxembourg.

References must be numbered consecutively as they are cited. The style of references is that of Index Medicus. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then “et al.” The following is a sample reference:

1. Lahita R, Kluger J, Drayer DE, Koffler D, Reidenberg MM. Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med* 1979;301:1382-5.

Figures should be professionally designed. Glossy photographs or electronic submissions are requested. The back of each figure should include the sequence number, the name of the author, and the proper orientation (e.g., “top”). Do not mount the figure on cardboard. Color photographs are printed on demand and exclusively at the authors cost. If not otherwise specified, color photographs will be reduced to greyscale. If photographs of patients are used, either the subjects should not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the figure.

For drugs, generic names should generally be used. Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to the Bulletin for reproduction.

Manuscripts are examined by the editorial staff and are usually sent to outside reviewers.

**Demande d'adhésion**  
(à remplir lisiblement s.v.p.)



Nom: \_\_\_\_\_

Prénom: \_\_\_\_\_

Spécialité/  
Profession: \_\_\_\_\_

Adresse professionnelle:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Email: \_\_\_\_\_ @ \_\_\_\_\_

Tel: \_\_\_\_\_

**Pour les nouveaux membres la cotisation 2018 est offerte !!**

Ces données seront utilisées seulement à des fins d'organisation et de mailing avec la société. Elles ne seront pas diffusées à des tiers ou à des firmes à visées commerciales.

La cotisation annuelle de 30€ est à virer sur le compte:  
Dexia BIL LU14 0024 1014 1150 0000

